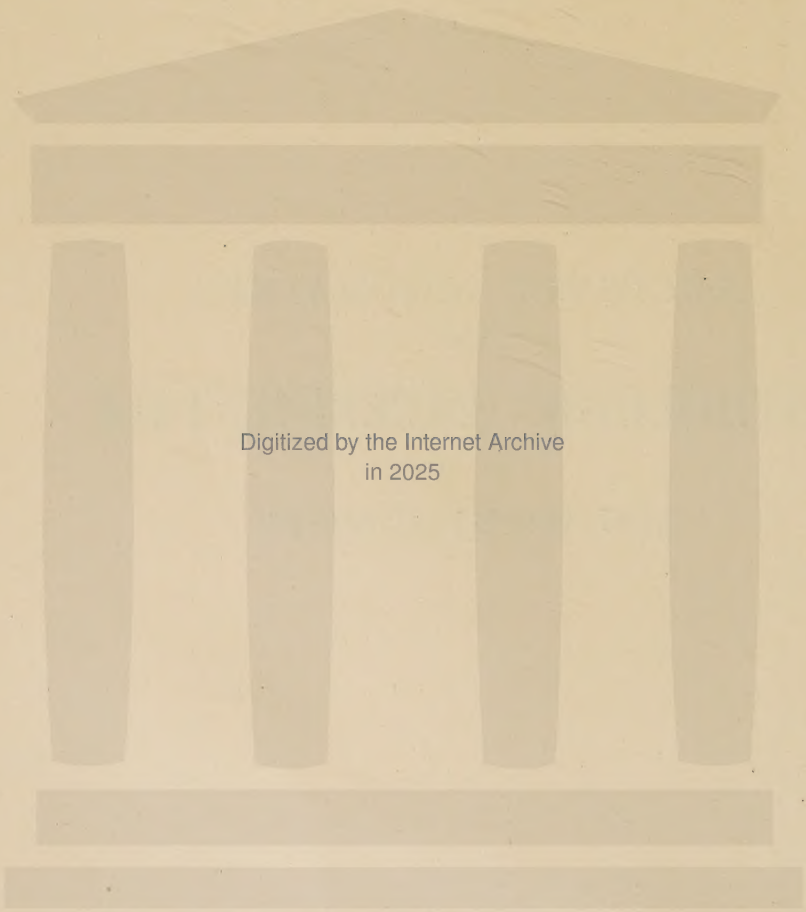
ARCHIVES ROUMAINES
DE
PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE
MICROBIOLOGIE



Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/romanian-archives-of-microbiology-and-immunology_1930-03_3_1

ARCHIVES ROUMAINES

DE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

ET DE

MICROBIOLOGIE

Publiées sous la Direction de

J. CANTACUZÈNE

Professeur à la Faculté de Médecine de Bucarest

Tome III — 1930

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VIe)

ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE MICROBIOLOGIE

TOME III *N° 1* *MARS 1930*

MÉMOIRES ORIGINAUX

SUR UNE ÉPIDÉMIE D'ENTÉRITE DYSENTÉRIFORME DUE A UNE SALMONELLOSE

par

I. BALTEANU, G. CALALB, E. ALEXA et S. ECSTEIN

(Travail de l'Institut de sérologie de Bucarest
et de l'hôpital des maladies contagieuses Izolarea, de Jassy)

I

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Au commencement du mois de juillet 1929 apparurent dans la commune de Tigănași (département de Jassy) quelques cas sporadiques d'entérite dysentériforme. Ces premiers cas présentèrent un caractère de bénignité évidente. A partir du 15 juillet, la gravité de l'épidémie s'accrut et 11 cas de mort survinrent entre le 15 juillet et le 10 août. A partir de cette dernière date, l'épidémie décrut rapidement et il ne se produisit plus que quelques cas bénins du 10 au 15 août, quand l'épidémie s'arrêta complètement. Le nombre des malades fut de 115 entre le début (5 juillet) et la fin de l'épidémie (15 août).

Aussi bien au début de l'épidémie qu'à la fin, on n'eut affaire

qu'à des cas isolés ; au contraire, pendant la période où la maladie se présenta avec un caractère de gravité plus grande, les cas se groupèrent sous foyers de maison. C'est ainsi que douze maisons présentèrent un total de 44 cas, répartis comme suit :

Maison N°	Nombre des habitants de la même maison	Nombre des cas de maladie	Décès
—	—	—	—
1	8	6	0
2	8	5	0
3	7	5	0
4	6	4	1
5	6	4	0
6	6	3	0
7	6	3	1
8	6	2	1
9	4	2	1
10	4	2	1
11	4	2	1
12	6	2	1

Sur les 115 malades, 11 moururent, soit une mortalité de 9,5 % ; sur ces 11 cas mortels, 7 survinrent dans les foyers de maisons. L'immense majorité des cas atteint les enfants ; 4 seulement (sur 115) se produisirent chez les adultes âgés de plus de trente ans, et cela à la fin de l'épidémie. Aucun cas mortel ne survint parmi ces derniers.

Les enfants touchés par la maladie étaient presque tous âgés d'un à cinq ans; un nombre beaucoup moins grand se produisit entre cinq et dix ans. Jusqu'au 3 août, l'épidémie était restée limitée au village de Tigănași. A ce village sont annexés deux cantons (Blăndești et Rai) appartenant à la même commune, les trois agglomérations étant situées dans le prolongement l'une de l'autre, la seconde à une distance de 500 mètres, la troisième à une distance de 1000 mètres du foyer primitif. Ces deux cantons étaient restés indemnes jusqu'à ce moment. Dans le canton de Blăndești, l'épidémie apparut le 3 août avec 4 cas chez les enfants habitant la même maison. Aucun cas nouveau ne se produisit jusqu'au 27 du même mois ; à ce moment, et le même jour, 4 nouveaux cas apparurent également chez les enfants ; 2 dans une même famille, 2 dans des familles différentes. L'épidémie s'arrêta là ; sur ces 8 cas, il n'y eut aucun mort. On ne constata aucun cas chez les adultes ; la maladie n'apparut que chez les enfants d'un à dix ans.

C'est également le 3 août qu'apparurent les premiers cas dans le canton de Rai. Tout se passa comme si un porteur de germes, parti du foyer primitif, avait été l'agent de dissémination de la

maladie dans les deux agglomérations voisines. Dans ce canton de Rai, l'épidémie dura du 3 au 20 août. Il se produisit 42 cas avec 7 morts, soit une léthalité de 16,6 %. Sur les 42 cas, 7 se produisirent parmi les adultes (alors qu'à Tigănași 4 adultes seulement étaient atteints). Les foyers de maison se répartirent comme suit :

Maison N°	Nombre des habitants de la même maison	Nombre des cas de maladie	Décès
1	7	6	0
2	5	5	1
3	7	3	1
4	6	3	2
5	5	3	0
6	4	3	0
7	5	2	0
8	5	2	0
9	5	2	0
10	4	2	2
11	4	2	1
12	4	2	1

Quant à l'âge des malades, plus de la moitié appartiennent aux cinq premières années de la vie (23 cas d'un à cinq ans), 12 se répartissent entre les enfants de cinq à quinze ans, et 7 appartiennent à des adultes. Contrairement à ce qui s'était produit dans le village de Tigănași, l'épidémie se produisit à Rai dès le début sous forme de foyers de maison et dès le début également frappe les adultes (ces derniers n'avaient été atteints par la maladie dans la commune initiale que tout à fait vers la fin de l'épidémie).

Si nous envisageons cette petite épidémie dans son ensemble, nous notons les faits suivants : sur une population de 883 habitants, qui est celle des trois agglomérations dont il a été question plus haut, on a signalé 165 cas de maladie, soit une morbidité de 18,76 %, et 18 morts, soit une léthalité de 10,9 %. L'on peut considérer que l'épidémie a débuté à Tigănași pour se terminer à Rai. Le début se fait remarquer par des cas bénins, et portant exclusivement sur des enfants ; la maladie n'atteignant les adultes qu'à partir du moment où elle avait acquis un degré incontestable de virulence (moment marqué par l'apparition des premiers cas mortels).

Le groupement des cas en foyers de maison a coïncidé également avec le moment où la virulence a atteint son maximum. Les cas de début s'étaient présentés sous forme de cas sporadiques. Bien que la moitié seulement de la population infantile

totale ait été atteinte par la maladie (143 cas sur le nombre total de 318), nous voyons néanmoins que, peu de temps après son apparition, l'épidémie s'est arrêtée brusquement sans qu'à Tigănasi, par exemple, des mesures réellement efficaces aient été adoptées. Ceci doit donner à penser qu'à côté des formes cliniquement appréciables, il a dû exister un nombre beaucoup plus grand d'infections frustes, grâce auxquelles l'immunité de la population s'était établie. Quant au mode de dissémination de la maladie, il nous est impossible d'en spécifier l'origine première; les nombreuses analyses bactériologiques qui ont été pratiquées dans les eaux servant à l'alimentation de la population, et dont plusieurs contenaient des colibacilles en quantité notable, n'ont pas permis d'isoler la salmonelle qui, ainsi qu'on le verra plus loin, doit être considérée comme l'agent pathogène ayant causé l'épidémie. D'autre part, le fait de l'apparition de la maladie simultanément dans les

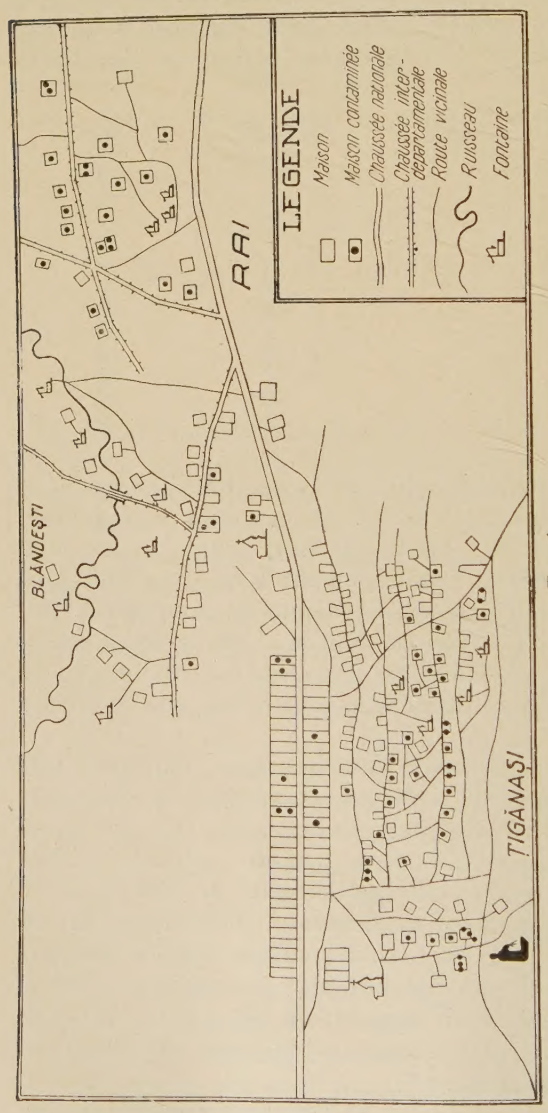


FIG. 1.

deux cantons voisins, mais à plus de trois semaines d'intervalle après son apparition dans le foyer primitif, donne bien à penser qu'il s'agit là d'une propagation par porteurs de germes. Signalons également, à titre de curiosité, le fait que, dans six parmi les maisons les plus frappées par l'épidémie (dans les deux cantons), on constata simultanément chez les veaux une maladie rapidement mortelle (deux à trois jours) caractérisée par de l'abattement, du ballonnement de l'abdomen et de l'anorexie. Néanmoins, comme les recherches bactériologiques entreprises sur l'homme n'ont été commencées qu'après la cessation des cas constatés chez le bétail, nous notons la coïncidence sans cependant affirmer l'existence d'une relation entre la maladie des hommes et celle des bovidés.

Un fait intéressant, c'est que le jour même (5 août) où l'épidémie se propagea de Tigănasi aux deux cantons voisins (Blăndesti et Rai), elle apparut en même temps dans deux villages, Larga et Movileni, situés à une distance du foyer primitif (Tigănași) le premier de 8 kilomètres, le second de 9 kilomètres. On doit expliquer cette irradiation de l'épidémie à partir de Tigănași par le fait que cette dernière localité représente le centre administratif et commercial qui dessert tous les cantons énumérés: d'où, entre le foyer principal et les villages voisins, une circulation incessante. Le fait est qu'à partir du 5 au 6 août deux nouveaux foyers épidémiques s'installèrent dans les deux villages que nous venons de citer. La marche générale de l'épidémie dans ces deux nouveaux foyers fut sensiblement la même que dans les deux secondaires de Blăndesti et Rai. C'est-à-dire que, dès le début de l'épidémie, celle-ci se présenta sous forme de foyers de maison, et avec une virulence assez élevée ; pas plus ici que dans les deux cantons de Rai et Blăndești, l'on ne put constater au début des cas sporadiques bénins. Il semble donc bien que le foyer primitif où s'élabora la virulence du germe est la commune de Tigănași ; cette virulence une fois constituée, la maladie se propagea dans les villages avoisinants, où elle débuta d'emblée par des cas mortels et des groupements en foyer.

Du 5 août au 20 septembre, il se produisit à Larga 50 cas sur une population de 613 habitants, avec 6 morts, sous forme de foyers de maison, comprenant chacun de 2 à 4 cas ; neuf adultes furent atteints, et ceci dès le début de l'épidémie. La presque totalité des autres cas fut répartie sur des enfants dont l'âge varie d'un à dix ans, le maximum de la morbidité s'étant produit pendant la première année de la vie (14 cas d'un à deux ans,

10 cas de deux à cinq ans, 11 cas de cinq à dix ans, et 6 cas de dix à vingt ans). A Movileni, l'on compta du 6 août au 20 septembre 30 cas de maladie sur une population de 416 habitants, avec 3 morts; là aussi la très grande majorité des malades étaient des enfants entre un et dix ans.

Alors que dans les villages constituant les foyers primitifs l'épidémie avait évolué sans avoir eu recours à la vaccination, au contraire, entre le 4 et le 7 septembre, on procéda dans les villages de Movileni et Larga à la vaccination par voie buccale d'une partie de la population infantile (selon la méthode dont nous indiquerons plus loin le détail).

Au moment où l'on fit les premières vaccinations (4 septembre), il restait un nombre de 404 enfants qui n'avaient pas été atteints par la maladie ; sur ce nombre, 277 furent vaccinés par voie buccale, 127 furent laissés comme témoins; en vue de cette expérience, la sélection se faisait de la manière suivante : dans chacune des maisons soumises à la vaccination, on a administré le vaccin aux deux tiers des enfants présents, le dernier tiers restant comme témoin. Les résultats furent les suivants : il se produisit 11 cas de maladie parmi le groupe témoin, soit une morbidité de 8,4 % chez les non-vaccinés. Un seul enfant tomba malade parmi les 277 vaccinés, soit une morbidité de 0,36 %, et encore ce malade unique n'avait-il reçu qu'une vaccination incomplète (deux prises de vaccin au lieu de quatre).

A noter les deux faits suivants qui présentent un certain intérêt : à partir du moment où les vaccinations furent commencées, il n'y eut plus de cas mortel, même chez les témoins. D'autre part, dans une maison composée de trois enfants et six adultes, aucun des trois enfants qui avaient subi la vaccination ne tomba malade ; il y eut deux cas de maladie chez les adultes (ces derniers n'avaient pas été vaccinés).

Au cours de cette épidémie régionale qui, comme on le voit, s'étendit du 5 juillet au 20 septembre, deux communes voisines du foyer primitif (Cărniceni et Cogălniceanu) avaient été épargnées. Malgré cela, la population de ces deux agglomérations fut soumise à la vaccination par voie buccale. Les opérations de vaccination se firent entre le 12 et le 15 septembre.

A Cărniceni, on vaccina 359 individus (enfants et adultes) ; sur ce chiffre, 225 reçurent la vaccination complète, 134 furent vaccinés incomplètement, 149 enfants furent laissés comme témoins. Les résultats obtenus furent les suivants : aucun cas de maladie ne survint dans le groupe de 225 des vaccinés, 3 cas

de maladie se produisirent chez les témoins et 10 cas chez les individus vaccinés incomplètement. Cette intéressante observation met en relief d'une part l'efficacité de la vaccination complète, et d'autre part le danger qu'il y a à vacciner incomplètement.

Quant au village de Cogălniceanu, sur une population totale de 273 habitants, on en vaccina (du 12 au 15 septembre) 204 individus (tous les enfants et un bon nombre d'adultes); aucun cas

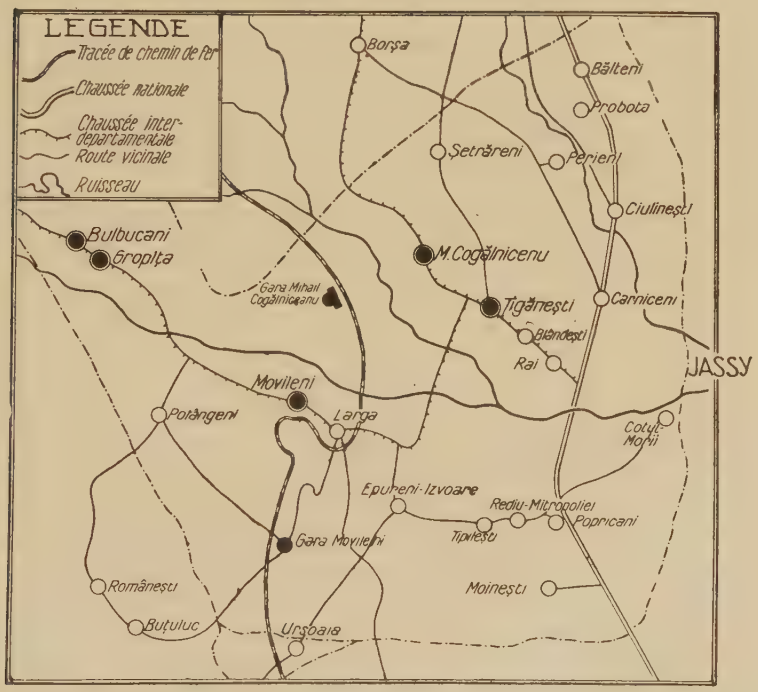


Fig. 2.

d'entérite ne se produisit dans ce village. Telle fut la marche de la petite épidémie régionale que nous avons eu à étudier ; sa symptomatologie clinique avait fait penser au début à une épidémie de dysenterie bacillaire. L'insuccès total qui suivit le traitement par le sérum antidysentérique nous fit penser à une autre cause. Ainsi que nous le montrerons, l'agent pathogène causal a été une salmonelle, dont nous donnons plus loin les caractères, et dont la spécificité nous fut démontrée entre autres choses par les succès si nets obtenus grâce à la vaccination par voie buccale

(culture sur gélose de différentes souches isolées des foyers épidémiques, émulsionnées dans de l'eau physiologique, tuées à 58°).

TABLEAU I

	0 — 15 ans			15 — 20 ans			Plus de 20 ans			Total		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total général
Tiganasi	113	124	237	39	44	83	159	190	349	311	358	669
Blandesti	21	14	35	3	5	8	29	32	61	53	51	104
Rai	28	18	46	5	3	8	27	29	56	60	50	110
Carniceui	129	131	260	52	47	99	183	195	378	364	373	737
Cogalniceanu	53	49	102	14	8	22	68	81	149	135	138	273
Larga	92	90	182	23	18	41	200	190	390	315	298	613
Movileui	95	78	173	19	12	31	107	105	212	221	195	416
TOTAL	531	504	1035	155	137	292	773	822	1595	1459	1463	2922

II

ÉTUDE CLINIQUE

La maladie débute en général d'une façon brusque, sans frissons; le malade accuse des douleurs abdominales, présente de l'anorexie et des selles diarrhéiques de plus en plus fréquentes; la température oscille dès le début entre 38° et 39°. On note parfois des vomissements. Dans les cas de gravité moyenne, le nombre quotidien des selles s'élève au bout de deux ou trois jours de vingt à cinquante; muqueuses au début avec quelques striations sanguines, elles ne tardent pas à devenir franchement liquides, avec un aspect séro-sanguinolent ; dans le liquide diarrhéique flottent de nombreux flocons provenant de la desquamation intestinale. Dans les formes graves, en particulier dans celles qui se terminent par la mort, les selles deviennent de plus en plus hémorragiques et contiennent à la fin de grandes quantités de sang non altéré. Quelle que soit la gravité des cas, les malades présentent un état de déshydratation prononcée, avec facies cholérique, orbites excavées, nez aminci, et peau donnant une impression de sécheresse au toucher. Le malade accuse des coliques et du ténesme. Le visage est pâle, la langue saburrale, les extrémités algides; l'herpès labial n'est pas rare. L'abdomen est douloureux à la palpation et parfois légèrement ballonné.

Le pouls a une fréquence variant entre 85 et 100 pulsations, la pression artérielle est abaissée. Ni la rate ni le foie ne sont augmentés de volume. On ne constate pas d'ictère. Dans les cas à pronostic bénin, la période fébrile (38°-39) ne dépasse guère deux ou trois jours après le début des accidents. Elle tombe ensuite rapidement au-dessous de 37° et oscille dans les environs de 36°4, avec tendance à l'hypothermie.

A partir de la fin du premier septenaire, les autres symptômes s'amendent progressivement, les selles reviennent petit à petit à la normale, comme nombre et comme aspect, et le malade entre franchement en convalescence vers le début du troisième septenaire. Dans les cas graves, la température, qui d'ailleurs ne dépasse guère 39°, persiste avec des rémissions passagères; parfois cependant, là aussi, on observe, de même que dans les formes bénignes, une chute de température, avec tendance à l'hypothermie. Les troubles intestinaux s'accentuent, le nombre des selles s'élève et deviennent incomptables, l'état d'intoxication augmente; le malade ne tarde pas à entrer dans un état d'adynamie et d'algidité prononcée et succombe généralement vers le dixième jour de la maladie. Les urines, constamment réduites de volume, ne contiennent d'albumine que dans les cas graves.

L'examen du sang nous montre, dès le début de la maladie, un accroissement considérable et constant du nombre des hématies ; ce nombre oscille entre 7 millions et 8 millions par millimètre cube. Cette augmentation doit vraisemblablement être mise sur le compte de la concentration de liquide, conséquence de la déshydratation de l'organisme. A partir de la fin du premier septenaire, le chiffre des globules rouges décroît progressivement et redevient normal à la convalescence. On n'observe de tendance à la déglobulisation que dans les cas mortels.

Au contraire, la proportion des plaquettes présente, dès le début de la maladie, une baisse assez sensible. Cette baisse s'accentue rapidement dans les cas graves. C'est ainsi que, dans les cas de gravité moyenne, on compte pendant la période d'état une plaquette pour 30 à 45 globules rouges; lorsque la maladie se termine par la mort, on ne trouve vers la fin qu'une plaquette pour 125 hématies environ. Lorsque le malade entre en convalescence, le nombre des plaquettes tend à revenir à la normale.

L'examen cytologique du sang montre dès le début une polynucléose (80 %-85 %) qui se maintient jusqu'à la fin, qu'il s'agisse de cas bénins ou graves. Nous tenons à relever l'opposition constatée entre cette polynucléose sanguine et la réaction

leucocytaire constatée au niveau de la muqueuse du gros intestin, réaction comprenant exclusivement des monocytes grands ou petits.

Presque toujours nous avons constaté l'absence complète des éosinophiles dans le sang.

Les hémocultures pratiquées chez les malades pendant la vie sont constamment restées négatives.

A l'autopsie d'un malade mort peu de temps après le début de l'infection, on constate sur toute la surface de la muqueuse fortement hyperémiée du gros intestin une foule d'ulcérations, petites, arrondies ou ovalaires, de dimensions beaucoup plus faibles que celles que l'on constate dans la dysenterie bacillaire, et qui donnent à cette muqueuse l'aspect d'une véritable écumoire. L'épithélium est desquamé sur toute la surface de l'organe.

Quant la mort survient après une maladie à forme prolongée, l'aspect du gros intestin est assez comparable à celui que l'on vient de décrire. Il faut y ajouter des lésions dégénératives en foyers, du parenchyme hépatique et une hyperémie des reins, avec multiples foyers d'hémorragie corticale.

A l'examen microscopique, chez les malades de la première catégorie, l'on constate, en outre d'une desquamation totale de l'épithélium du gros intestin, une invasion de la muqueuse par la salmonelle que nous décrirons plus loin, et que l'on trouve en grande abondance à l'intérieur des espaces lymphatiques de la sous-muqueuse; à ce niveau, elle est arrêtée grâce à une énergique réaction phagocytaire, à laquelle participent les endothélias, ainsi que toutes les cellules du système réticulo-endothélial de cette même région.

Toute la sous-muqueuse est abondamment infiltrée de monocytes grands et petits; les polynucléaires ne prennent aucune part à cette réaction. On ne trouve plus de bactéries au niveau des ganglions mésentériques.

Dans les formes prolongées de la maladie, l'on ne trouve plus de bactéries dans l'épaisseur de la paroi intestinale. A ce moment, le processus infectieux est arrêté et les lésions toxiques dominent la scène : foyers de nécrose de la muqueuse, avec formations alvéolaires qui contiennent les cellules nerveuses du plexus de Meissner, dilatées, pleines en partie de fibrine et infiltrées de mononucléaires ; dégénérescence graisseuse du foie; lésions intenses de glomérulo-néphrite. (Pour les détails anatomo-pathologiques, voir les observations qui suivent.)

Voici maintenant les observations complètes de quatre malades

(deux cas d'intensité moyenne terminés par la guérison et deux cas mortels, accompagnés des protocoles d'autopsie).

Observation I *(forme légère, guérison).*

Malade I. B..., âgé d'un an et six mois; entre à l'hôpital le 29 août 1929.

Rien à signaler du côté des antécédents hérédo-collatéraux.

Antécédents personnels. — A eu, pendant les semaines qui ont

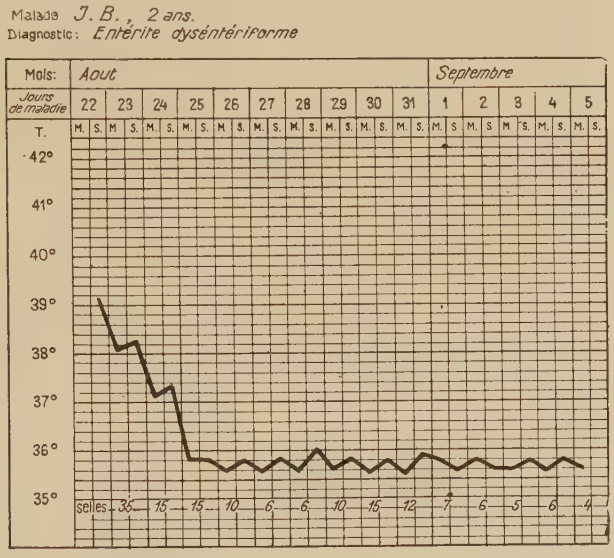


Fig. 3.

précédé la maladie, une rougeole, terminée quinze jours avant son entrée à l'hôpital.

Etat actuel. — La maladie a débuté le 18 août par des douleurs abdominales généralisées, des selles nombreuses (vingt à trente par jour), selles muqueuses au début, séro-sanguinolentes plus tard. Le malade est pâle, la langue saburrale.

Le 24 août, ensemencement des selles sur gélose lactosée, tournesolée: on isole la salmonelle, que nous décrirons plus loin. Les ensemencements sont devenus négatifs le 30 août. Le nombre des selles décroît petit à petit, atteint au douzième jour de la maladie le nombre de quatre par jour, le malade entre en convalescence et quitte l'hôpital le 6 septembre sans accident (fig. 3).

Observation II *(forme de gravité moyenne, guérison).*

Malade I. D..., âgé de dix-huit ans, entre à l'hôpital le 23 août 1929.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Typhus exanthématique pendant la guerre ; a eu la scarlatine et la malaria.

Etat actuel. — La maladie a débuté trois jours avant l'entrée à l'hôpital avec selles nombreuses: soixante-cinq par jour. A son entrée à l'hôpital, le malade est déshydraté, avec faciès cholérique prononcé, lèvres cyanosées, extrémités algides. Il accuse des douleurs abdominales et du ténesme. Langue saburrale, anorexie. Le nombre des selles est de cinquante à soixante par jour; les selles sont franchement hémorragiques, contenant du sang non altéré. Hémocultures négatives.

Le 24 août, ensemencement des selles sur gélose lactosée, tournesolée; on isole la salmonelle (souche 32 de notre collection, dont nous donnons plus loin la description. Un second ensemencement, pratiqué le 30 août, est resté négatif. Huit jours après son entrée à l'hôpital, l'état général commence à être meilleur.

Le malade, guéri, quitte l'hôpital le 6 septembre (fig. 4).

Voici la courbe donnant les variations du nombre des hématies et des plaquettes (fig. 5).

La formule leucocytaire donne :

La formule leucocytaire donne :

	Le 29 août	Le 31 août
Polynucléaires neutrophiles.....	79 °/₀	84 °/₀
— éosinophiles.....	0 °/₀	0 °/₀
— basophiles.....	0 °/₀	0 °/₀
Lymphocytes.....	12 °/₀	8 °/₀
Monocytes.....	9 °/₀	8 °/₀

Observation III *(forme grave, mort).*

Malade M. N..., âgé de soixante-dix ans.

Antécédents hérédo-collatéraux. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Rougeole pendant l'enfance, typhus exanthématique pendant la guerre.

La maladie débute le 15 août 1929, avec coliques abdominales, vomissements, diarrhée et une température variant entre 38° et 39°. Au bout de cinq jours, la température est devenue normale; pendant ce temps, les symptômes gastro-intestinaux se sont aggravés et le malade se décide à entrer à l'hôpital le 31 août.

A l'entrée à l'hôpital, le malade est apyrétique, très affaibli ; il accuse des crampes abdominales et du ténesme. Le nombre des selles dépasse cinquante en vingt-quatre heures ; elles ont un aspect séro-sanguinolent, avec traînées muqueuses, de couleur blanc jaunâtre. Les urines sont rares, elles ne dépassent pas 450 centimètres cubes en vingt-quatre heures ; elles sont légèrement albumineuses, elles contiennent des leucocytes, des cylindres hyalins et granuleux. La peau est sèche, a perdu son élasticité. Le faciès est crispé, avec orbites excavées, nez aminci, lèvres cyanosées, entr'ouvertes. La langue est recouverte d'un enduit brun jaunâtre; l'abdomen est douloureux à la palpation et légèrement ballonné. Thorax globuleux, sonorité exagérée à la percussion, râles de bronchite de haut en bas. Cœur augmenté

de volume, la pointe bat dans le sixième espace intercostal. Au niveau du foyer aortique, second temps clangoureux; pouls hypertendu, irrégulier, avec nombreuses extrasystoles. Rate percutable sur une

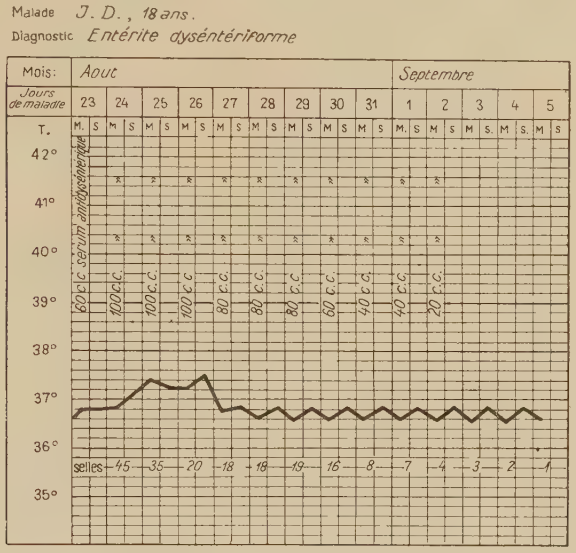

Malade J. D., 18 ans.
Diagnostic Entérite dysentériforme
Mois: Août Septembre
Jours de maladie 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5
T.
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°
Sérothérapie sérum polyvalent
60 c.c. 100 c.c. 100 c.c. 100 c.c. 80 c.c. 80 c.c. 80 c.c. 60 c.c. 40 c.c. 40 c.c. 20 c.c.
selles 45 35 20 18 18 19 16 8 7 4 3 2 1

Fig. 4.

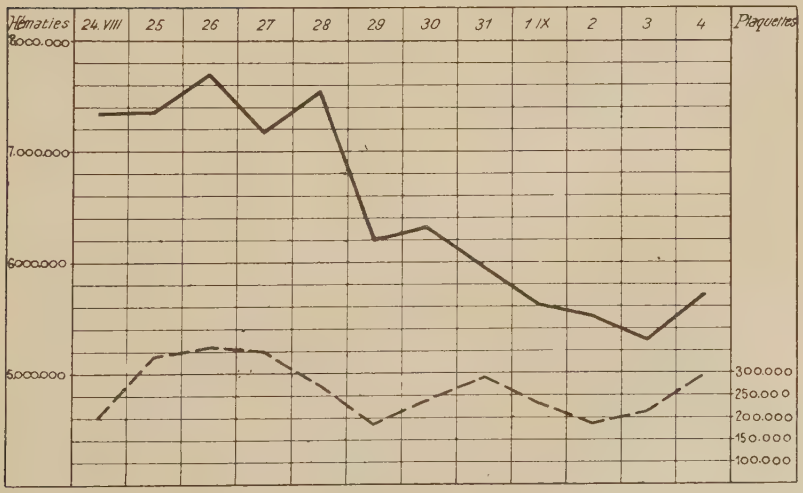


Fig. 5.

largeur de quatre doigts. Foie ne dépassant pas les fausses côtes. L'état du malade va en s'aggravant rapidement; l'hypothermie persiste, et le 6 septembre, il meurt.

Voici la courbe de la température et celle qui indique les variations des hématies et hémoblastes au cours de la maladie (fig. 6 et 7).

La formule leucocytaire, pratiquée le 1er septembre, a donné :

Polynucléaires neutrophiles	80 °/₀
— éosinophiles	0 °/₀
— basophiles	0 °/₀
Métamyélocytes	10 °/₀
Lymphocytes	8 °/₀
Monocytes	2 °/₀

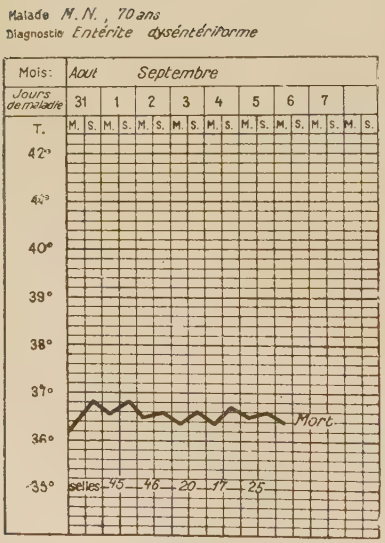


Fig. 6.

Nécropsie pratiquée douze heures après la mort.

Poumons : pas d'adhérences pleurales, forte anthrachose, congestion prononcée des deux

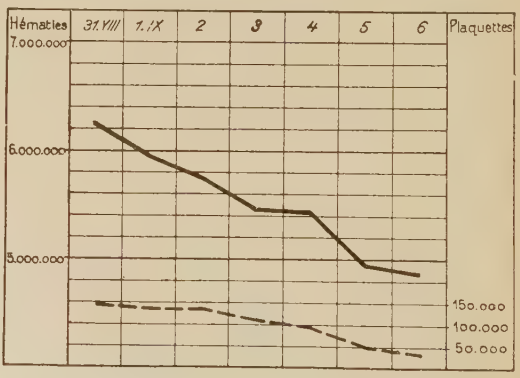


Fig. 7.

bases ; les bronches laissent écouler un liquide séro-purulent.

Cœur augmenté de volume; plaques d'athérome se prolongeant sur la paroi de l'aorte jusqu'à une distance de 5 centimètres de l'orifice aortique; orifice des coronaires perméable.

Pas de liquide dans la cavité péritonéale; l'estomac dilaté sans lésions apparentes de la muqueuse. Ganglions mésentériques très augmentés de volume.

L'intestin grêle d'aspect normal; aucune lésion de la muqueuse, sauf au niveau de la portion terminale de l'ilion, où l'on note une zone fortement hyperémiée. A ce même niveau, les plaques de Payer sont saillantes et fortement hyperémiées.

Le gros intestin est à peu près vide dans toute son étendue, son contenu se réduisant à une petite quantité de liquide sanguinolent tenant en suspension des flocons provenant de la desquamation de la muqueuse. La paroi intestinale est épaissie, surtout au niveau du cæcum. Sur toute son étendue, la muqueuse est œdématiée et congestionnée, présentant çà et là un aspect tigré (zone hyperémiée séparée par des portions de muqueuse d'aspect gris jaunâtre sale). Toute la surface de la muqueuse spécialement au niveau du côlon ascendant et au niveau de la portion terminale du côlon descendant est criblée de petites ulcérations, d'un diamètre variant entre celui d'un grain de mil et d'un grain de blé, très différent d'aspect des grandes ulcérations de la dysenterie bacillaire, et d'une profondeur atteignant, mais ne dépassant pas la couche musculaire (planche I, fig. 1). Ces ulcérations sont obstruées tantôt par de petits caillots sanguins, tantôt par des bouchons de pus. De place en place, on trouve des ulcérations plus grandes à bords irréguliers. D'une façon générale, la muqueuse est dénudée et l'épithélium desquamé.

L'ensemencement du contenu du gros intestin a donné la salmonelle, que nous décrivons plus loin. Les cultures faites avec le sang du cœur sont restées stériles.

La rate est légèrement augmentée de volume, de consistance scléreuse, avec épaississement de la capsule.

Le foie, légèrement congestionné, présente l'aspect de la dégénérescence graisseuse.

Les reins réduits de volume. La corticale présente des striations radiales de couleur rouge; le parenchyme est rouge violacé, avec pyramides de couleur plus foncée. Capsule se détachant difficilement et enlevant çà et là de petites portions du parenchyme rénal.

Etude microscopique du gros intestin. — Les pièces fixées dans le formol à 10 %, incluses en paraffine et colorées au Giemsa, ont montré les lésions suivantes :

La muqueuse est complètement desquamée, l'épithélium ne persiste plus que dans le fond des accini glandulaires; çà et là des petites pertes de substance cratéiformes (ulcérations) comprenant l'épaisseur de la muqueuse et une partie de la sous-muqueuse (planche II, fig. 2, 3). La muqueuse tout entière est infiltrée de nombreux leucocytes (lymphocytes, monocytes, grands et petits). Notons l'absence totale de polynucléaires neutrophiles. Nombreuses plasmazellen irrégulièrement distribuées. Cette infil-

tration d'éléments mobiles existe également, mais à moindre degré dans la sous-muqueuse. La couche musculaire tout entière, ainsi que la sous-séreuse, ne présentent aucune infiltration cellulaire anormale. Au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse, tous les éléments appartenant au système réticulo-endothélial présentent un aspect œdématié, trouble, avec effacement des contours de la cellule et noyaux fortement chromatiques. Les vaisseaux sanguins de la muqueuse et surtout de la sous-muqueuse, sont dilatés, gorgés de sang et contiennent des leucocytes appartenant surtout a la catégorie des monocytes grands et petits. On y remarque du pigment hématique en énorme quantité, dont les grains sont tantôt libres, tantôt enfermés à l'intérieur des phagocytes mononucléaires du sang. On ne trouve aucune trace de ce pigment sanguin à l'extérieur des vaisseaux; on n'en trouve pas davantage dans les vaisseaux de la sous-séreuse.

La muqueuse, dans toute son épaisseur, est envahie par un petit bacille fortement coloré, uniforme d'aspect, dont la forme et les dimensions se rapprochent de celles des paratyphiques. On n'y trouve point de formes filamenteuses; cette bactérie se présente à l'état de culture pure, elle n'est guère associée à d'autres formes intestinales. Elle est présente également dans la sous-muqueuse, mais en nombre infiniment moins grand et sous forme d'unité isolée. On ne la rencontre ni dans la musculaire, ni dans la séreuse, ni dans l'intérieur des vaisseaux sanguins. Elle est exclusivement cantonnée dans les espaces (petits ou grands) et les lacunes lymphatiques de la muqueuse. On rencontre cette bactérie en amas serrés et compacts à l'intérieur des grandes lacunes lymphatiques de la muqueuse; à l'intérieur de ces dernières, elles sont disposées en couche continue le long de la paroi endothéliale, et forment également de gros amas au centre de ces mêmes espaces (planche III, fig. 5). En analysant de plus près leur disposition à l'intérieur de ces lymphatiques, on constate qu'elles sont constamment situées à l'intérieur des cellules endothéliales restées en place, ou à l'intérieur des cellules endothéliales desquamées qui, au centre du lymphatique, constituent de véritables plasmodia bourrés de microbes. Il résulte clairement de cette disposition que les lacunes lymphatiques de la muqueuse par l'entremise des cellules du système réticulo-endothélial constitue la barrière au niveau de laquelle s'arrête l'invasion microbienne. En effet, celle-ci ne semble pas dépasser ce niveau; nous n'avons jamais pu constater par l'examen microscopique des bactéries à l'intérieur des ganglions mésentériques. D'autre part, l'hémo-

culture pratiquée au cours de la vie et à l'autopsie est constamment restée négative. Nous nous trouvons donc manifestement en présence d'une infection issue de l'intestin, pénétrant dans la muqueuse par voie lymphatique et arrêtée à l'intérieur des lacunes de ce dernier système, grâce à l'énergique réaction phagocytaire des endothélias.

Observation IV *(forme très prolongée, mort).*

Malade M. P..., âgée de cinq ans, entre à l'hôpital le 19 août 1929.

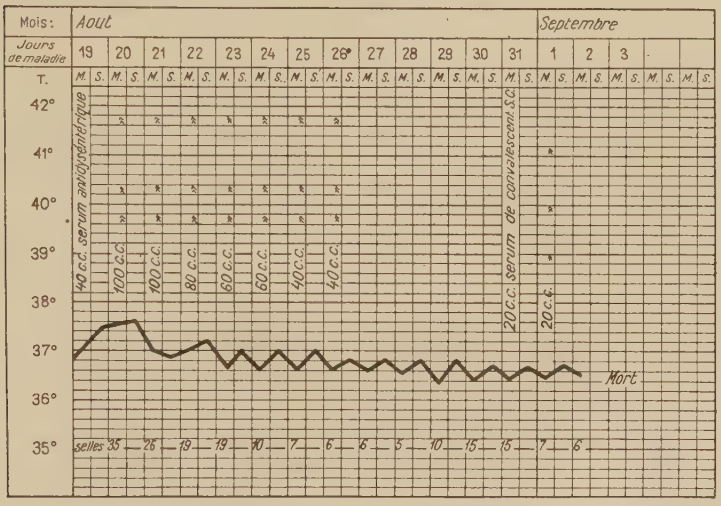

Malade M. P., 5 ans
Diagnostic Entérite dysentériforme
Mois: Août Septembre
Jours de maladie 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3
T. 42° 41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°
antidiphtérique un cas
40 c.c.
100 c.c.
100 c.c.
80 c.c.
60 c.c.
60 c.c.
40 c.c.
40 c.c.
20 c.c. sérum de convalescent S.C.
20 c.c.
Mort
selles 35 25 19 19 10 7 6 6 5 10 15 15 7 6

Fig. 8.

Antécédents hérédo-collatéraux sans importance.

Antécédents personnels. — Voici un mois, elle a eu la rougeole. Quant à la maladie actuelle, elle a débuté plus de deux semaines avant son entrée à l'hôpital. Ce début a été marqué par des selles diarrhéiques, fréquentes, d'aspect muqueux au début, sanguinolentes plus tard. Cet état s'accompagne de coliques abdominales, de ténesme et d'une soif intense.

A son entrée à l'hôpital, la malade est presque apyrétique (37°4), elle est émaciée, les extrémités sont froides et le faciès cholériforme. Elle se plaint de douleurs dans l'abdomen, l'anorexie est complète. Forte tendance à l'hypothermie, la température ne tardant pas à varier entre 36°5 et 36°8. La malade urine peu (300 à 400 centimètres

cubes dans les vingt-quatre heures); l'urine est albumineuse et contient des cylindres hyalins et granuleux.

Le pouls est hypotensif, 90-100 pulsations.

Le 30 août, elle commence à tousser, présente une légère dyspnée; à l'auscultation, râles de congestion aux deux bases.

Le 31 août, la malade reçoit 20 centimètres cubes de sang de convalescent sous la peau; même traitement le lendemain. Le nombre journalier des selles varie, dans les trois derniers jours, de quinze à seize. Elle succombe le 2 septembre dans un état de cachexie et d'adynamie profondes. Les hémocultures pratiquées pendant la vie et à l'autopsie sont constamment restées négatives. Le sérum de la malade, récolté avant d'avoir été traité par le sérum de convalescent, agglutinait au titre d'un millième toutes les souches de la salmonelle spécifique, isolée par nous au cours de l'épidémie. Quant aux ensemencements des selles, ils sont restés négatifs (fig. 8).

Nécropsie pratiquée quatre heures après la mort.

Cavité péritonéale : pas d'épanchements.

Intestin grêle : suffusions sanguines sous formes d'îlots; au niveau de la muqueuse, plaques de Payer hypertrophiées et hyperémiées, principalement au voisinage du cæcum.

Gros intestin : paroi œdématiée et irrégulièrement épaissie. La muqueuse est hyperémiée et parsemée d'ulcérations arrondies ou ovalaires, petites, d'un diamètre variant entre celui d'un grain de mil et celui d'un grain de blé.

Poumon en général d'aspect normal. Pas de tuberculose. Au niveau des bases, petits foyers de broncho-pneumonie.

Rien à noter du côté du cœur.

Foie avec dégénérescence graisseuse.

Rate très légèrement augmentée de volume, de couleur et consistance normales.

Reins fortement hyperémiés, avec une multitude de petits foyers hémorragiques, punctiformes, parsemés dans toute la zone corticale. La capsule non adhérente.

Les ensemencements pratiqués avec le liquide péritonéal, péricardique, le sang du cœur, la pulpe de rate et la bile sont restés complètement stériles; le contenu de l'intestin grêle n'a fourni que des colibacilles; celui du cæcum et du côlon transverse, des protées. La salmonelle pathogène ne s'est développée nulle part, ce qui n'a rien d'étonnant, étant donné que nous avons eu là affaire à un cas de maladie prolongée.

Etude des coupes (pièces fixées dans le formol à 10 % incluses en paraffine, colorées au Giemsa).

Gros intestin. — Les lésions sont les mêmes depuis la valvule

iléo-cæcale jusqu'au rectum. L'épithélium est complètement desquamé; la nécrose, en bien des endroits, atteint la profondeur de la muqueuse, sans jamais dépasser la musculaire. Muqueuse et sous-muqueuse sont abondamment infiltrées de monocytes petits et grands, avec absence de polynucléaires. Les cellules plasmatiques sont très fréquentes dans toute l'épaisseur de la muqueuse. Les cellules fixes du tissu conjonctif sont œdématiées, à contour mal défini, les grands espaces lymphatiques en grande partie dépouillés de leur endothélium. Au niveau des points ulcérés, on trouve une flore microbienne variée, strictement limitée à cette surface et constituée par des éléments microbiens polymorphes. Les bactéries manquent totalement dans l'épaisseur de la muqueuse; on ne voit pas davantage trace de réaction phagocytaire.

Il s'agit là, évidemment, d'un cas où le processus infectieux spécifique est achevé.

Intestin grêle. — Sans présenter les lésions destructives intenses du gros intestin, la muqueuse intestinale est néanmoins desquamée çà et là, surtout au niveau des zones hyperémiques.

Ganglions mésentériques. — Forte hyperémie, avec dilatation des capillaires. Absence de germe visible.

Foie. — Nombreux îlots de cellules hépatiques atteints de dégénérescence graisseuse; phagocytes contenant du pigment biliaire en forte proportion.

Rate. — Rien à noter, sinon la présence dans les macrophages d'un pigment jaune brun.

Reins. — Tableau complet d'une glomérulo-néphrite intense; les glomérules, gorgés de sang, ont perdu toute structure appréciable, et sont eux-mêmes, isolément ou par paquets, noyés dans de vastes foyers hémorragiques interstitiels. Les tubes urinifères contiennent un amas de globules rouges, leucocytes, épithélium desquamé, et des cylindres hyalins et granuleux.

III

RECHERCHES MICROBIOLOGIQUES

Nos recherches microbiologiques ont porté sur un nombre de cinquante malades, hospitalisés à un moment variant entre le troisième et le quinzième jour après le début de la maladie. Les hémocultures faites en bouillon et en bile sont constamment

restées négatives. L'ensemencement des selles se faisait sur plaques de gélose lactosée tournesolée; chez vingt et un de nos malades, nous avons isolé le germe, que l'on doit considérer comme l'agent pathogène de la maladie et que nous identifions dans la suite de ce travail. Il pousse sur gélose lactosée tournesolée sous forme de petites colonies rondes, translucides, et qui ne modifie pas la teinte du tournesol (pH du milieu = 7,3). Tous les ensemencements positifs ont été obtenus pendant le premier septenaire de la maladie; quand la maladie se prolonge au delà de sept à dix jours, le micro-organisme semble avoir disparu des selles. De même, à l'autopsie, ce microbe n'a pu être isolé du gros intestin que dans les cas relativement récents; les ensemencements faits avec le contenu de l'intestin grêle, la bile et le sang du cœur, ne nous ont jamais permis d'isoler l'agent pathogène.

Dans tous les cas étudiés par nous, en outre de l'examen des selles, on pratiqua systématiquement les deux opérations suivantes :

a) La filtration des selles du malade sur bougie L3, ceci dans le but de rechercher la présence du principe lytique ;

b) La saignée du malade dans le but de conserver le sérum destiné à la recherche des agglutinines; c'est grâce à cette dernière précaution que nous avons pu démontrer la spécificité du germe pathogène, même chez les malades dont les selles n'ont fourni que des ensemencements négatifs.

Caractères morphologiques du microbe. — Il s'agit d'un bacille dont l'aspect rappelle celui des germes appartenant au groupe des bacilles typho-paratyphiques. Il ne donne pas de spores, ne produit pas de capsules. Il se décolore par la méthode de Gram. Examinés à l'état frais, entre lame et lamelle, ce micro-organisme semble au premier abord à peu près immobile; l'on ne constate aucun mouvement de translation, mais seulement un mouvement de bascule assez lent, par suite duquel il présente alternativement à l'œil chacun de ses pôles. Coloré par la procédé de Van Ermengen, il montre des cils assez longs, au nombre de quatre à dix, et groupés à l'entour de chacun des deux pôles.

Cultures. — C'est un aérobie facultatif, poussant néanmoins beaucoup plus abondamment dans les milieux privés d'air.

A la température de 37°, il trouble uniformément le bouillon, ainsi que l'eau peptonée, en quelques heures; après vingt-quatre à quarante-huit heures, il se forme au fond un abondant dépôt, le reste du liquide continuant à être trouble. Il ne donne point de

voile, mais parfois une collerette. Il pousse facilement sur gélose, sans grande luxuriance, donnant de petites colonies arrondies, translucides, bleutées. La gélatine n'est pas liquéfiée ; il ne coagule pas le lait. La bile de bœuf représente un bon milieu de culture.

Vitalité. — Ensemencé sur gélose en culot, ce bacille, conservé à la température du laboratoire, garde sa vitalité pendant deux à trois mois. Sur gélose inclinée, il meurt au bout de six à quinze jours. Le chauffage, pendant une heure à 56°, stérilise la culture en bouillon.

Trois mois après l'isolement et après nombreux repiquages, ils montrent une grande virulence pour les animaux de laboratoire : la culture en bouillon de vingt-quatre heures, tue la souris de 15 grammes à la dose de 0 cc. 1 en inoculations sous-cutanées, intrapéritonéales ou intraveineuses.

Le lapin (pesant environ 2000 gr.), plus sensible encore, est tué par une dose variant entre 0 cc. 05 et 0 cc. 1 dans les mêmes conditions.

Propriétés biochimiques. — Sur le milieu de Barsiekow, il attaque certains sucres (maltose, glucose, levulose, galactose).

TABLEAU II

Mannite	Maltose	Saccharose	Glucose	Levulose	Lactose	Galactose	Arabinose	Dulcite	Inuline	Salicine
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	+	0	+	+	0	+	0	0	0	0

Le lait tournesolé n'est pas modifié et ne donne pas le phénomène du caméléonage.

Il ne produit pas d'indol et la réaction reste négative avec une culture de deux à dix jours sur eau peptonisée, aussi bien par le procédé d'Ehrlich que par celui de Salkowsky.

Il ne se produit aucune hémolyse lorsque l'on fait la culture sur gélose à laquelle on a incorporé des globules rouges de mouton.

L'action réductrice sur le rouge neutre est nulle.

Il ne noircit pas la gélose au sous-acétate de plomb et, par conséquent, ne produit pas d'hydrogène sulfuré.

Il ne modifie pas le milieu d'Endo.

Le tableau ci-dessous (n° 3) nous montre que le sérum de l'un

TABLEAU III

	Sérum malade 5					Sérum malade 32					Sérum malade 2		
	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/50	1/100	1/200
Souche 4	++	+	0	0	0	+++	++	+	+	0	+++	++	+
» 32	+++	++	+	0	0	+++	++	+	+	+	+++	++	++
» 36	+++	++	++	−	+	+++	++	+	+	0	+++	++	++
» 17	++	++	+	+	+	++	++	+	+	0	+++	++	++
» 25	++	+	0	0	0	+++	++	+	0	0	+++	++	+
» 28	+++	++	+	0	0	+++	++	++	+	+	++	+	+
» 41	+++	++	+	0	0	+++	++	++	+	+	+++	++	+
» b. P. B.	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
» b. P. C.	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
» b. Morgan	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
» b. Col. Castellani	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	++	+	+
» b. Proteu	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0
» b. Fecalisalcoligen	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	+	0
» b. Dys. Shiga	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0
» b. Dys. Flexner	++	++	+	0	0	++	+	0	0	0	+	0	0

quelconque de nos malades agglutine à un titre élevé : *a)* le microbe isolé des selles du malade qui a fourni le sérum ; *b)* les microbes analogues isolés des selles d'autres malades. La constance de ce phénomène démontre la spécificité du germe isolé

TABLEAU IV

	Sérum agglutinant antityphique T = 1/16000				Sérum agglutinant antiparatyphique A T = 1/20000				Sérum agglutinant antiparatyphique B. T = 1/20000				Sérum agglut antiparatyphiq T = 1/40	
	1/1000	1/3000	1/6000	1/10000	1/1000	1/3000	1/6000	1/10000	1/1000	1/3000	1/6000	1/10000	1/500	1/1000
Souche 4	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» 32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» 36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» 17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» 25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» 28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» 41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» b. Typhique	++	++	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
» b. P. B.	−	−	−	−	−	−	−	−	+++	++	++	+	−	−
» b. P. A.	−	−	−	−	++	++	++	+	−	−	−	−	−	−
» b. P. C.	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+++	++
» b. Gaertner	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
» b. Aertryk	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
» b. Morgan	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
» b. Col. Castellani	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−

malade 34				Sérum malade 36					Sérum malade 37 (deuxième nécropsie)					Sérum malade 41					Sérum homme normal				
	1/200	1/500	1/1000	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000
+	++	+	+	+++	++	++	+	−	+++	+++	++	+	−	++	++	+	+	+	+	0	0	0	0
+	+	+	0	+++	++	++	+	−	+++	+++	++	+	−	+++	++	+	+	0	+	0	0	0	0
+	+	+	−	++	++	+	+	−	+++	+++	++	+	−	++	++	+	+	0	+	0	0	0	0
+	+	+	+	+++	++	+	−	−	+++	+++	++	+	−	++	+	+	+	+	0	0	0	0	0
+	+	+	+	+++	++	++	+	−	+++	+++	++	+	−	+++	++	+	+	0	+	0	0	0	0
+	+	+	0	+++	++	++	+	−	++	+++	++	+	−	++	++	+	+	0	0	0	0	0	0
+	+	+	0	+++	++	+	+	−	++	++	+	+	+	++	++	+	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
0	0			+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	+	0	0	0	0	++	+	+	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0

par nous; jamais, au cours de cette épidémie, nous n'avons rencontré de malade dont le sérum ne fût capable d'agglutiner à un titre d'au moins un millième les différentes souches de notre microbe, alors même que celui-ci avait disparu des selles du

lutinant rtner 20000		Sérum agglutinant anti-Aertryk T = 1 20000				Sérum agglutinant anti-Morgan T = 16000				Sérum agglutinant anti-Col. Castellani T = 1/5000				Sérum agglutinant antiparatyphique Breslau T = 1/6000			
1/6000	1/10000	1/1000	1/3000	1/6000	1/10000	1/500	1/1000	1/2000	1/4000	1/500	1/1000	1/2000	1/4000	1/500	1/1000	1/2000	1/4000
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	+	0	0
−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	+	0
−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0
−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0
++	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
−	−	+++	+++	++	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
−	−	−	−	−	−	+++	++	+	0	−	−	−	−	−	−	−	−
−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	++	++	0	0	−	−	−	−

malade fournisseur du sérum. Les sérums servant à l'agglutination ont été récoltés pendant le deuxième ou le troisième septenaire de la maladie. Ainsi que nous le faisons voir dans le même tableau, l'action agglutinante de nos sérums a été nulle sur toute une série d'espèces microbiennes, pathogènes ou saprophites, que l'on isole couramment de l'intestin de l'homme (B paratyphique *B*, B. paratyphique *C*, B. de Morgan, B. Columbensis Castellani, B. prothé, B. fecalis alcaligène). Il n'y a eu d'exception que pour le sérum 23, qui agglutinait à un titre de 1 : 200 le bacille Columbensis Castellani : il s'agit là vraisemblablement d'une agglutination du groupe. D'une façon générale, les bacilles de Shiga et de Flexner ne sont pas agglutinés: ceux de nos malades qui agglutinent ces deux microbes avaient préalablement reçu en injections sous-cutanées des doses massives de sérum anti-dysentérique (1).

D'autre part, ainsi qu'on peut le voir à la lecture du tableau n° 4, aucune des souches isolées par nous n'était agglutinée par l'un quelconque des sérums suivants : sérum agglutinant antityphique, antiparatyphique *A*, antiparatyphique *B*, antiparatyphique Breslau, antiparatyphique C. anti-Gärtner, anti-Aertricke, anti-Morgan, anti-Castellani Columbensis.

Avant d'être éprouvé au point de vue de la réaction agglutinante par le sérum du malade, nos différentes souches étaient conservées au laboratoire pendant huit à douze semaines; à ce moment-là, tout en présentant vis-à-vis des sérums de nos convalescents une agglutinabilité très prononcée (un millième), cette agglutinabilité était nulle vis-à-vis des sérums agglutinants mentionnés plus haut; dans cet intervalle, nos cultures avaient été repiquées une vingtaine de fois. Comme on le voit, si l'on considère l'action agglutinante exercée par le sérum des convalescents sur notre microbe, cette action apparaît comme étant nettement spécifique.

Quant à son pouvoir agglutinogène il est tout aussi spécifique que son agglutinabilité (tableau n° 5). En effet, le sérum fourni par des lapins immunisés contre notre microbe acquiert un pouvoir agglutinant d'une remarquable spécificité. Notons ici que la haute toxicité de notre microbe impose de grandes précautions lorsque l'on veut immuniser les animaux. Il nous est arrivé plus

(1) Dans les premiers temps de l'épidémie, pensant avoir affaire à des cas de dysenterie bacillaire, un certain nombre de malades avaient été traités par la sérothérapie antidysentérique.

d'une fois de tuer des lapins lorsque la première inoculation se faisait avec 1/1000e d'une culture de vingt-quatre heures sur gélose tuée par le chauffage à 56° : à la suite des inoculations faites avec des doses aussi minimes les animaux meurent souvent en trois à cinq jours avec des paralysies. La méthode générale d'immunisation était la suivante : un groupe de plusieurs lapins

TABLEAU V

	Sérum agglutinant antisouche 4				Sérum agglutinant antisouche 23				Sérum agglutinant antisouche 28				Sérum agglutinant antisouche 32			
	1/500	1/1000	1/2000	1/4000	1/500	1/1000	1/2000	1/4000	1/500	1/1000	1/2000	1/4000	1/500	1/1000	1/2000	1/4000
che 4	+++	+++	++	+	++	++	+	+	+++	++	+	0	+++	++	+	0
» 32	+++	+++	++	++	++	++	++	0	++	+	+	0	+++	++	+	0
» 36	++	+	+	+	++	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0
» 17	+++	++	++	++	++	++	+	0	++	++	+	0	+++	++	+	0
» 25	++	+	+	+	++	++	+	0	++	+	0	0	+++	++	+	+
» 28	+++	+++	++	++	++	+	+	+	+++	++	+	0	+++	++	+	0
» 41	+++	+++	++	++	++	++	+	+	++	++	+	0	+++	++	+	0
» b. Typhique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	0	0
» b. P. B.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» b. Gartner	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» b. Aertryk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» b. P. C.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» b. Castellani Col	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
» b. Morgan n° 1 Sparrow	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» b. Morgan Orang-outang	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » Abisinian	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » n° 1. Ikv	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » Squirrel Monkey	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » n° 1 B. Morgan	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » n° 1 Palestina IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » n° 1 Palestina II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » Green Bi ed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » n° 1. 33 N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » Pine Snake	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» » 692	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» Protu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» Fecalisalcaligen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0

recevait sous la peau 1/1000e de culture sur gélose tuée à 56°; au bout de quatre à cinq jours, les survivants recevaient 1/500e de culture sur gélose dans les mêmes conditions; ils reçoivent ainsi des doses croissantes de cinq en cinq jours jusqu'à 1/10e. L'on passait ensuite aux injections intraveineuses avec des cultures tuées en premier, pour passer ensuite aux cultures vivantes (1/1000e, 1/500e... 1/10e). On laissait reposer l'animal douze jours avant de le saigner.

Le pouvoir agglutinant de chacun des sérums ainsi obtenus vis-

à-vis de l'une quelconque des souches isolées au cours de l'épidémie a oscillé autour de 1/4000e. Au contraire, leur pouvoir agglutinant a été absolument nul sur le groupe entier des autres salmonelloses de notre collection. Parmi ces dernières, nous possédons douze races de bacille de Morgan que nous a obligeamment fourni l'Institut Lister, de Londres; aucune d'entre elles n'a été agglutinée par nos sérums. Comme on le voit bien, par ses propriétés fermentatives sur les sucres, notre microbe se rapproche

TABLEAU VI

	Souche 4 a	Souche 28	Souche 32	Souche 39
Filtré L^3..... Selles 4a.....	bouillon : clair, passag. gélose : *8 colonies.*	bouillon : clair, passag. gélose : *stériles.*	bouillon : clair, gélose : *stériles*	bouillon : clair, passag. gélos *2 colonies.*
Filtré L^3..... Selles 4b..... (récolté 6 jours après 4 a)	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélos napp. contin
Filtré L^3..... Selles 32a.....	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélos napp. contin
Filtré L^3..... Selles 32 b ..... (Le malade avait reçu du bactériophage antidysentérique, récolté 6 jours après 32 a).	bouillon : clair, passag. gélose : *stériles.*	bouillon : clair, passag. gélose : *stériles.*	bouillon : clair, passag. gélose : *stériles.*	bouillon : clair, passag. gélos *stériles.*
Bactériophage..... Antidysentérique.....	bouillon : clair, passag. gélose : *stériles.*	bouillon : clair, passag. gélose : *stériles.*	bouillon : clair, passag. gélose : *stériles.*	

de celui de Morgan; il en diffère profondément par ses propriétés d'agglutinabilité et ses propriétés antigéniques.

Action lytique. — Nous avons recherché la présence d'un principe lytique dans les selles de nos malades. Pour cela, nous procédons de la manière suivante : 1 à 2 centimètres cubes de selles étaient ensemencées dans un type de bouillon et placées pendant vingt heures à 37°. La culture était ensuite filtrée sur bougie L^3. Nous ajoutons des quantités variables de filtrat dans une série de tubes contenant chacun 8 centimètres cubes de bouillon et additionnés d'une quantité fixe d'une culture de vingt-

quatre heures en bouillon de la souche microbienne que nous voulons étudier. Ces mélanges étaient placés à 37° ; à des intervalles de six, douze, vingt-quatre heures, on faisait des ensemencements sur gélose inclinée.

Dans la grande majorité des cas, ces filtrats exerçaient une action lytique énergique sur les différentes souches de notre microbe ; cependant, le phénomène n'a pas été constant et certains mélanges n'ont présenté aucune lyse. D'autre part, l'action

che 17	B. Paratyphique B.	B. Paratyphique C.	B. de Morgan	B. Colum-Castellani	B. Shiga
illon , air, . gélose : *olonie.*	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : passag. gélose : *plages nombreuses*	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.
illon : uble, . gélose : ontinue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.
illon : uble, . gélose : ontinue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. eontinue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : *dix plages.*
illon : air, . gélose : *riles.*	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue.	bouillon : trouble, passag. gélose : napp. continue	bouillon : trouble, passag. gélose : *colonies isolés.*	bouillon : trouble, passag. gélose : *stériles.*

lytique de ces filtrats a été constamment nulle sur toutes les salmonelles de notre collection (type Morgan y compris). Quant au bacille de Shiga, il n'est pas lysé par les filtrats, sauf dans les cas où le malade avait reçu *per os* du bactériophage anti-Shiga; les souches de notre microbe étaient à leur tour lysées lorsqu'on les mettait au contact des filtrats provenant de malades préalablement traités par le bactériophage anti-Shiga. Cette lyse doit être mise sur le compte du bactériophage anti-Shiga contenu dans les selles ; en effet, lorsque l'on soumet l'une quelconque de nos souches à l'action du bactériophage antidysentérique que

nous employons couramment au laboratoire, la lyse totale est obtenue. Le tableau n° 6 donne un certain nombre d'observations qui illustrent les affirmations précédentes.

IV

ACTION PATHOGÈNE SUR LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

Notre microbe est essentiellement toxique : en effet nous avons vu plus haut qu'un millième d'une culture de vingt-quatre heures sur gélose, tuée par chauffage à 56°, tue souvent le lapin; ce dernier, trois ou quatre jours après l'inoculation, présente une paralysie tantôt limitée au train postérieur, tantôt atteignant les quatre membres. Il meurt cinq ou six jours après l'inoculation, avec une contracture prononcée des muscles cervicaux. La souris est aussi très sensible à l'inoculation de notre microbe. Une dose de 0 cc. 1 d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon représente une dose sûrement mortelle quand l'inoculation se fait par voie intrapéritonéale ; cette même dose tue dans les trois quarts des cas lorsque la voie de l'inoculation adoptée est la voie sous-cutanée ou intraveineuse. La voie intrapéritonéale est celle qui fournit, par conséquent, la mortalité la plus forte ; la voie sous-cutanée est relativement plus bénigne. Les doses de 0 cc. 05 dans les mêmes conditions ne tuent pas l'animal. Dans les cas mortels, la mort survient entre deux à quatre jours lorsque l'inoculation a été faite dans le péritoine ; en trois à cinq jours lorsque l'on a adopté la voie intraveineuse ; en quatre à six jours par la voie sous-cutanée. L'animal présente, dans la majorité des cas, des paralysies généralement limitées au train postérieur, et qui se produisent d'autant plus sûrement que l'évolution de la maladie a été plus longue. A ce point de vue, la méthode de choix est l'inoculation sous-cutanée.

A l'autopsie des animaux ayant succombé à la maladie, nous n'avons jamais pu isoler le microbe ni du sang du cœur, ni du contenu du gros intestin.

Souche 4 A. — Culture de vingt-quatre heures en bouillon.

Date de l'expérience : 7 octobre 1929.

1. Souris	recevant	(voie veineuse)	0 cc. 5 de dil. 1/5 = 0 cc. 1	—	+ 3 jours, paralysie
2.	»	»	»	—	+ 5 jours.
3	»	(voie péritonéale)	»	—	+ 2 jours.
4.	»	»	»	—	+ 4 jours.
5.	»	(voie sous-cutanée)	»	—	+ 6 jours, paralysie
6.	»	»	»	—	+ 4 jours, paralysie

1. Souris recevant (voie veineuse) 0 cc. 5 de la dil. 1/10 = 0 cc. 05 — Survie.
2. » » » » » — + 4 jours.
3. » (voie péritonéale) » » » — Survie.
4. » » » » » — Survie.
5. » (voie sous-cutanée) » » » — Survie.
6. » » » » » — Survie.

Souche 32. — Culture vingt-quatre heures en bouillon.

Date de l'expérience : 31 octobre 1929.

1. Souris recevant (voie veineuse) 0 cc. 5, de la dil. 1/5 = 0 cc. 1 Survie.
2. » » » » + 5 jours.
3. » (voie péritonéale) » » + 3 jours 1/2, paralysie.
4. » » » » + 4 jours.
5. » (voie sous-cutanée) » » survie.
6. » » » » + 3 jours, paralysie.

1. Souris recevant (voie veineuse) 0 cc. 5 de la dil. 1/10 = 0 cc. 05 — Survie.
2. » » » » »
3. » (voie péritonéale) » » »
4. » » » » »
5. » (voie sous-cutanée) » » »
6. » » » » »

La sensibilité du lapin est plus grande encore que celle de la souris ; une dose de 0 cc. 1 d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon tue sûrement l'animal par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Lorsque l'on emploie la voie intraveineuse, la mort survient d'ordinaire au quatrième jour, avec des phénomènes d'hypothermie qui commencent à s'établir dès le début et vont en progressant jusqu'à la mort, la température rectale atteignant 34° le dernier jour. Les animaux meurent avec des paralysies totales ou partielles des membres et une raideur prononcée de la nuque. A l'autopsie, on constate un œdème de toute la paroi du cæcum, une abondante sécrétion muqueuse au niveau de l'épithélium intestinal de cette même région ; enfin, çà et là, quelques points hémorragiques (sans ulcérations). Le gros intestin contient un liquide diarrhéique non sanguinolent, contenant du mucus.

Les autres viscères de la cavité péritonéale, y compris l'épiploon, présentent une hyperhémie généralisée très nette.

Lapin n° 3788. — Poids en grammes = 1660. — Le 4 novembre 1929 reçoit 0 cc. 1 par voie intraveineuse d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon. Souche 32 (fig. 9).

La maladie se prolonge un peu davantage lorsque l'injection se fait par voie sous-cutanée ; on ne constate pas d'hypothermie

comme dans le cas précédent, et la température au cours de la maladie oscille de 38,5 jusqu'au 37°. L'animal meurt avec de la

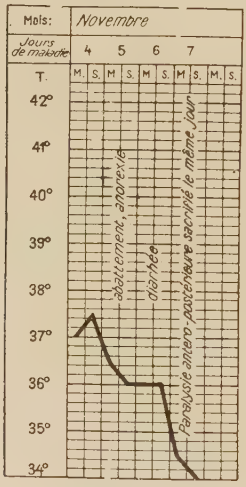


Fig. 9.

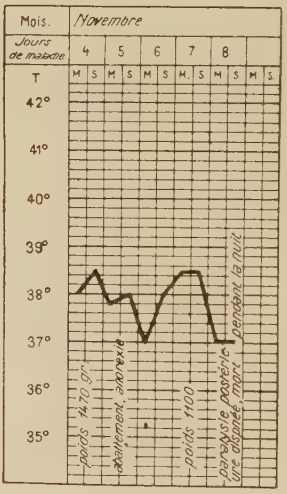


Fig. 10.

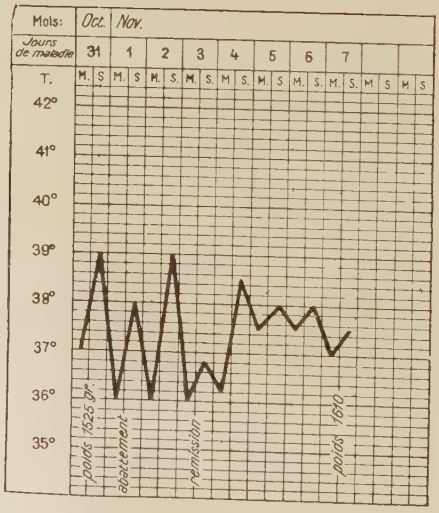


Fig. 11.

dyspnée et des paralysies des membres. A l'autopsie, les lésions observées sont celles décrites plus haut.

Jamais, dans les cas mortels, nous n'avons pu isoler notre

microbe soit du sang du cœur, soit du contenu de l'intestin.

Lapin n° 3797. — Poids en grammes = 1470. — Le 4 novembre 1929 reçoit 0 cc. 1 par voie sous-cutanée d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon. Souche 32 (fig. 10).

Une dose dix fois plus faible (0 cc. 01) donne à l'animal une maladie se traduisant par de l'abattement, une fièvre peu élevée limitée aux deux ou trois jours qui suivent l'injection. Le poids baisse légèrement pendant les premiers jours, pour s'élever à la fin de la maladie légèrement au-dessus du poids initial.

Lapin n° 3745. — Poids en grammes = 1525. — Le 31 octobre 1929 reçoit 0 cc. 01 par voie intraveineuse d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon. Souche 32 (fig. 11).

Conclusions

1° Pendant les mois de juillet, août, septembre et octobre 1929, il se produisit dans quelques villages des environs de Jassy et voisins les uns des autres, une épidémie d'entérite dysentériforme qui, sur une population de 2849 habitants, fournit 258 cas de maladie, avec 27 morts : soit une morbidité de 9,7 % et une léthalité de 10,4 %.

L'épidémie apparut au début sous forme de cas sporadiques, et uniquement chez les enfants d'un à dix ans ; plus tard, elle évolua sous forme de foyers de maison, et touchant également les adultes. Il n'y eut pas de cas mortels pendant les premières semaines de l'épidémie, ceux-ci n'apparurent qu'à partir du moment où l'on commença à constater des cas parmi les adultes. Cette exaltation de la virulence s'atténua dans les dernières semaines de l'épidémie, qui se termina avec des caractères de bénignité manifeste.

Le début de l'épidémie coïncida avec une mortalité anormale parmi les veaux des premières communes contaminées : ces animaux mouraient avec des phénomènes entéritiques. L'épidémie, chez les bovidés, s'arrêta avant que ne pussent être faites les premières recherches bactériologiques; nous notons cette coïncidence sans en tirer de conclusions de cause à effet.

Au début, la symptomatologie, très analogue à celle de la dysenterie bacillaire, a fait penser à cette dernière maladie ; ce n'est qu'après l'échec complet de la sérothérapie et le traitement curatif par le bactériophage antidysentérique que l'on songea à une entérite d'étiologie différente. Les recherches de laboratoire

ne tardèrent pas à démontrer que l'agent pathogène de cette épidémie était une bactérie appartenant au groupe des salmonelles.

2° Le microbe pathogène isolé par nous au cours de cette épidémie appartient au groupe des salmonelles. Son siège est exclusivement le gros intestin. Il s'agit d'un petit bacille mobile, muni de six à dix cils, Gram négatif, non sporulé, poussant sur les milieux ordinaires et ne produisant pas d'indol. Il fermente le maltose, le glucose, le levulose et le galactose en acidifiant le milieu sans donner de gaz. Il ne fermente ni le saccharose, ni le lactose, ni l'arabinose, ni la mannite, ni la dulcite, ni l'inuline, ni la salicine. Il ne coagule pas le lait, ne réduit pas le rouge neutre, ne produit pas d'hydrogène sulfuré.

Il est agglutiné d'une façon constante et à un titre élevé par le sérum de tous les malades sans exception examinés par nous. Aucun de ces sérums ne présente, d'autre part, des propriétés agglutinantes sur l'une quelconque des espèces de salmonelles dont nous donnons plus bas la liste.

Il ne présente aucune agglutinabilité par les sérums agglutinants préparés sur des lapins, contre les bactéries suivantes : B. typhique, B. paratyphique *A*, B. paratyphique *B*, B. paratyphique *C*, B. paratyphique Breslau, B. Gärtner, B. Aertricke, B. Morgan, B. Columensis, Castellani.

Les sérums des lapins immunisés contre notre microbe agglutinent très fortement ce dernier; ils ne présentent aucun pouvoir agglutinant vis-à-vis des salmonelles citées plus haut.

La salmonelle isolée par nous est bien l'agent pathogène de l'épidémie que nous venons de décrire : sa forte agglutinabilité par le sérum de tous les malades sans exception, les caractères sérologiques qui la différencient très nettement de toutes les autres salmonelles auxquelles nous l'avons comparée, les propriétés du sérum des lapins immunisés contre ce microbe et qui sont superposables à celles du sérum de convalescent, enfin son incontestable action vaccinante en milieu épidémique, sont autant de preuves de sa spécificité.

Quant à la place qu'il convient de lui attribuer dans la classification des salmonelles, il ne peut être identifié d'une façon rigoureuse avec aucune parmi ces dernières dont nous ayons connaissance. Si nous nous rapportons à la classification proposée par MM. Castellani et Chalmers (Bibl. 7), il nous semble que la forme dont il se rapprocherait davantage est le type Woliniæ, du sous-groupe paratiphosus, genre salmonella.

3° La pathogénéité de notre microbe pour les animaux de laboratoire (souris, lapins) est très grande. Son action est surtout toxique; elle se traduit chez les animaux par la production de paralysie, ayant cela de commun avec d'autres types de salmonelles.

Chez l'homme, les hémocultures ont été constamment négatives. L'étude anatomo-pathologique du gros intestin nous montre que ce germe, après avoir envahi la muqueuse intestinale, est arrêté par l'action phagocytaire au niveau des premières voies lymphatiques, qu'il ne semble pas franchir.

4° La vaccination préventive effectuée par voie buccale a donné les meilleurs résultats : dans les foyers atteints par l'épidémie, aucun de ceux ayant subi la vaccination complète n'a été touché par la maladie; dans les communes voisines directement menacées par la contagion, la vaccination préventive semble avoir mis les habitants complètement à l'abri de l'infection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Altman (K.) : Komplementbindung und Agglutination bei der Paratyphus, Typhus, und Coligruppe. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1910, O., LIV, 174-188.)
2. Aoki (K.) et Sakai (K.) : Ueber von Hogcholerabazillen einerseits von Paratyphus A. Bazillen andererseits schwer differenzierbare in Japan vorkommende Paratyphusbazillen. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1925, I, XCV, 152.)
3. Aoki (K.) et Sakai (K.) : Ueber die sogenannten Aertryckbazillen. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1926, I, XCIX, 16.)
4. Besson (A.) et Lavergue : « Sur le bacille de Morgan. » (*C. R. Soc. de Biol.*, 1921, LXXXIV, 77.)
5. Besson (A.) et Lavergue : « Similitude des lésions produites chez le lapin par les différents types de « salmonella » humaine. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, LXXXIV, 810.)
6. Besson (A.) et Lavergue : « Les aertrychoses humaines. » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1922, XXXVI, 502-527.)
7. Castellani et Chalmers : « Bacilles aérobies de l'intestin humain. » (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1920, XXXIV, 608.)
8. David (H.) et Agnessy (J.) : Beitrag zur Infektion durch Gärtner-bakterien bei Milchkühen. » (*Seuchenbekämpfung*, 1928, V, 248.)
9. Elkekes (G.) : « Zur Typentrennung und Pathogenität in der Partyphus Gruppe. II. Tag d. Deutsch. Verein. f. Microb., 192 L. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1926, I, XCVII, 295.)
10. Elkekes (G.) : « Ueber Paratyphus und Fleischvergiftung. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1926, I, XCVIII, 326.)
11. Gartner (W.) : « Kann der Paratyphus *B.* abdominalis in Klinischer, pathologisch-anatomischer, epidemiologischer und bakteriologischer Hinsicht von der sogenannten Gastro-enteritis paratyphosa *B* abgetrennt werden. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1922, LXXXVII, 486-525.)
12. Gheorghiu (I.) : « Sur un cas de salmonella chez l'homme, provoqué par le bacille de Aertrycke. » (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Bucarest*, 1927, IX, 107.)

13. Gheorghiu (I.) et Costin (L.) : « Infection par le bacille d'Aertrycke chez les animaux d'abattoir. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, 1025.)
14. Havens (L.) et Ridgway (C.) : « The Pathogenicity of Morgan's Bacillus : a series of Thirteen cases attributable to infection with This organism. » (*The Journ. Preventive Med.*, 1929, V. III, n° 2, 159.)
15. Hayashi (T.) : « Ueber Paratyphus *C*. I. Mitteilung. Ueber die agglutinatorischen Beziehung des paratyphus *C* (Hirschfeld) einerseits und des atypischen paratyphus *A* (Aoki) und der Hogcholerabazillen andererseits. » (*Centralb. f. Bakt.*, 1926, I. XCVIII, 291.)
16. Hayashi : « Ueber Paratyphus *C* (Hirschfeld). II. Mitteilung. Ueber die variationserscheinungen der Paratyphus *C* Bazillen. » (*Ibid.*, 296.)
17. Hayashi : « Ueber paratyphus *C* (Hirschfeld). III. Mitteilung. Ueber einen atypischen paratyphusbazillenstamm, welcher in Japan nachgewiesen war. » (*Ibid.*, 300.)
18. Hohn (J.) et Becker (P.) : « Bakteriologische und serologische Erfahrungen während der Häufung von Paratyphuserkrankungen in Essen. Herbst 1926. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1927, I, CIII, 184.)
19. Karsten : « Zur Aetiologie der Paratyphuserkrankungen unserer Haustiere auf Grund der im Tierseucheninstitut zu Hannover festgestellten Paratyphusbefunde. » (*Deutsche Tieräztl. Woch.*, 1927, n° 48.)
20. Karsten : « Ueber gehäuftes Auftreten von Gärtnerinfektionen bei Kälbern. » (*Zeitschr. f. Fleisch. u. Milchhyg.*, 1929, XXXIX, 16.)
21. Knorr (M.) : « Ueber Ursachen der Schleim und Schleimwallbildung der Paratyphusbazillen. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1927, I, CII, 297.)
22. Krumwiede (C.-J.), Pratt, Kohn (L.) : « Studies on the paratyphoid-enteritidis group Xylose fermentation for the differentiation of B. paratyphosus *A* from other members of the paratyphoid enteritidis group. » (*Journ. of Med. reas.*, 1916, XXXIV, 355.)
23. Leonhardt : « Ueber Gastroenteritis paratyphosa. » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1926, I. C. 62.)
24. Lignières : « Sur le groupe des salmonelloses. » (*Rec. Méd. Vétér.*, 1905, LXXXII, 456-464.)
25. Lubinski (H.) : « Beiträge zur Rezeptorenanalyse. I. Die Serologischen Beziehungen zwischen Typhus und Gärtner-Bazillen. » (*Centrabl. f. Bakt.*, 1928, I. CVI, 200.)
26. Manninger (R.) : « Zur Diagnostik der Paratyphusbazillen der Hogcholeragruppe. » (*Centrabl. f. Bakt.*, 1925, I. XCIII, 371.)
27. Mantenfel (P.), Zschucke (H.) et Berger (H.) : « Systematische Untersuchungen an Kulturen der Hog-Choleragruppe unter Berücksichtigung des Voldagsen, und Paratyphus *B* Typhus. » (*Centrabl. f. Bakt.*, 1921, LXXXVI, 214-231.)
28. Miessner : « Zur Differenzierung der Paratyphus-Enteritisgruppe. — II. Tag d. Deutsch. Verein. f. Mikrob., 1925. » (*Centrabl. f. Bakt.*, 1926, I, XCVII, 242.)
29. Miessner et Kolbe (K.) : « Bacterium enteritidis ». Gärtner une paratyphi *B* Ausscheider. » (*Deutsche Tierrztl. Woch.*, 1929, 386.)
30. Nelson (C.) : « The intercellular proteins of Bacteria. The globulins as indicators of interspecies relationships. » (*Journ. Inf. Dis.*, 1927, XL, 412.)
31. Nelson (J.) et Smith (Th.) : « Studies on a paratyphoid infection in Guinea pigs. I. Report of a natural ontbreak of paratyphoid in a Guinea pig population. — II. Factors involved in the transition from epidemic to endemic phase. »
32. Nelson (J.) : « The biological Characters of a mucoid variant of Bacillus paratyphi Guinea pigs. » (*Journ. Exper. Med.*, 1927, XLV, 353, 365 et 379.)
33. Pech (K.) : « Umwandlung von Gaertner-Bakterien in Breslau-Bakterien. » (*Centrabl. f. Bakt.*, 1927, I, CIII, 9.)

Fig. 1

FIG. 2. — On y voit l'épithélium en voie de dégénérescence et desquamation, avec infiltration leucocytaire de la sous-muqueuse. (Zeiss, Obj. 3, Oc. 2.)

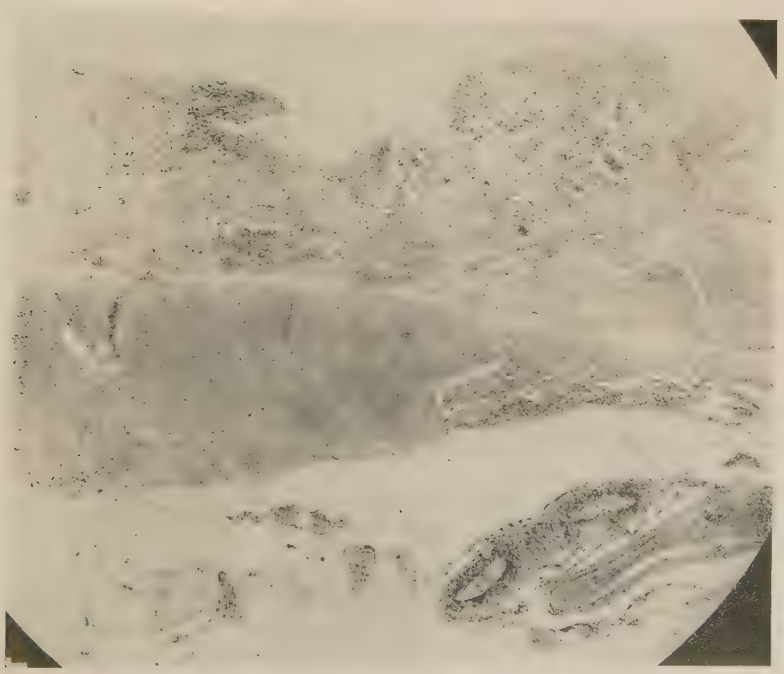


FIG. 3. — Desquamation totale de l'épithélium, ulcération pénétrant dans la profondeur de la muqueuse, infiltration leucocytaire. (Zeiss, Obj. 1, Oc. 2.)

FIG. 2, 3, 4 et 5. — Microphotographies. Gros intestin, malade M. N. (obs. III); fixation formol, coupes à la paraffine, coloration Giemsa prolongée.

34. Sacquepée et Chevral : « Les bacilles paratyphiques. » (*Bull. Inst. Pasteur*, 1907, n° 2, 49; n° 3, 97.)
35. Sacquepée : « Les salmonelloses. » (*Bull. Inst. Pasteur*, 1907, n° 21, 889.)
36. Sakai (K.) : « Ueber eine Variationserscheinung bei einem Stamme der Paratyphus *B.* Gruppe welche bei einer Nahrungsmittelwergiftung nachgewiesen wurde. » (*Centrabl. f. Bakt.*, 1926, I, XCVIII, 9.)
37. Schlirf (K.) : « Untersuchungen zur Paratyphus Frage. » (*Münch. med. Woch.*, 1928, n° 31, 1338.)
38. Seligmann (E.) : « Artumwandlung in der Enteritisgruppe. » (*Centrabl. f. Bakt.*, 1927, I, CI, 161.)
39. Seiffert (G.) : « Studien zur Salmonellagruppe. » (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1909, LXIII, 273.)
40. Sierakowski (S.) : « Ueber mit Typhusserum agglutinierende Proteus-Stämme. » (*Centrabl. f. Bakt.*, I, XCV, 137.)
41. Sobernheim (G.) et Seligmann (E.) : « Weitere Untersuchungen zur Biologie der Enteritisbakterien. » (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1910, O., VII, 342-352.)
42. Thjotta (T.) : « On the Bacillus of Morgan n° 1, A Metacolon-Bacillus. » (*Journ. Bakt.*, 1920, 5, 67.)
43. Thjotta (T.) : « Septic infection due to bacterium Morgan I. » (*Journ. Infect. Dis.*, 1928, 43, 349.)
44. Viljoen (P.) et Martina Glia (G.) : « The occurrence of paratyphoid Bacillus enteritidis, infections in Colves in South Africa. » (*South Africa Journ. of Science*, 1926, XXIII, 532-544.)
45. Weigmenn (F.) : « Ueber den Erreger von Paratyphus *C.* — II. Tag d. Deutsch. Verein Mikrob., 1925. » (*Centrabl. f. Bakt.*, 1926, I, XCVIII, 299.)
46. Weiss (H.) et Rice (J.) : « Studies on the paratyphoid enteritidis, typhoid dysentery and Colon Groups. Preliminary, communication on inosite fermentation. » (*Journ. of med. res.*, 1917, XXX, 403.)

UNE NOUVELLE MALADIE DU MAÏS EN ROUMANIE PROVOQUÉE PAR NIGROSPORA ORYZAE (B. ET BR.) PETCH

par

Tr. SAVULESCU et T. RAYSS

(Institut des Recherches agronomiques de Bucarest, Section de Phytopathologie.)

En automne 1929 ont été apportés à la section de phytopathologie de l'Institut des Recherches agronomiques de Bucarest quelques épis de maïs provenant des cultures des environs de Bucarest, à apparence tout à fait normale comme forme et dimensions, mais présentant la particularité suivante : lorsqu'on prend l'épi dans la main, il crépite, les grains commencent à jouer sur l'axe, devenant facilement indépendants les uns des autres. Si l'on coupe un pareil épi, on voit que tout le rachis est devenu mou, s'est divisé en fibres isolées et présente une couleur noire grisâtre (voir planche, fig. *a*). Cette couleur est plus prononcée vers les bords extérieurs du rachis et passe même aux écailles qui entourent la base des grains. Au commencement de l'infection, lorsque la maladie n'est pas encore très avancée, les épis ne perdent pas encore leur rigidité normale, les grains ne se détachent pas encore facilement, mais, en sectionnant transversalement l'épi, on constate la présence d'une zone noirâtre à la périphérie du rachis qui intéresse aussi la base des grains (voir planche, fig *b*). Beaucoup de grains sur les épis malades ont été troués par la *Sitotroga cerealella*. Cette maladie a fait son apparition sur *Zea Mays var. dentiformis*, qu'on cultive beaucoup ces derniers temps en Roumanie; les variétés indigènes du maïs paraissent être plus résistantes et n'en ont pas été atteintes. D'après nos informations, la maladie en question a été répandue dans toute la plaine de Danube.

LES CARACTÈRES MICROSCOPIQUES DU CHAMPIGNON

L'examen microscopique de la moelle malade nous a révélé la présence d'un mycélium à filaments irréguliers, tortueux, ayant le diamètre de 3,5-6 μ, à membrane mince et incolore, se cutinisant quelquefois dans la région sporifère et prenant alors une coloration brunâtre (fig. 1). Ces filaments sont irrégulièrement ramifiés, tantôt gonflés, tantôt étranglés, à cellules irrégulièrement longues, beaucoup plus courtes dans la région sporifère, remplies quelquefois de gouttelettes de graisse réfringentes et luisantes. De place en place, on trouve des pelotons de cellules courtes et foncées qui entourent les sores (fig. 2). Sur le mycélium se forment en grande quantité des spores noires, opaques, subsphériques ou ovales, sans ornementation de la membrane et sans structure visible (fig. 3). Les mesures de 200 spores

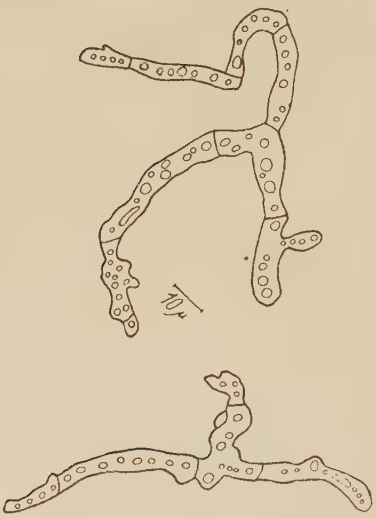


Fig. 1.
Filaments mycéliens isolés.

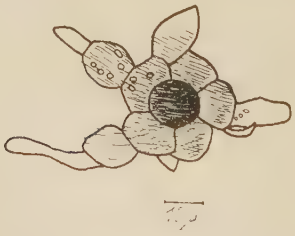


Fig. 2. — Pelotons de cellules courtes et foncées qui entourent les spores.

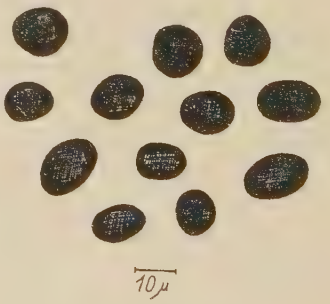


Fig. 3. — Spores.

nous ont donné des valeurs suivantes: leur longueur varie de 9 à 16 μ, les valeurs les plus fréquentes étant de 13 à 15 μ, la largeur varie de 9 à 15 μ, les valeurs les plus fréquentes sont de 11 à 13 μ; la

longueur moyenne = 13,5 μ ; la largeur moyenne = 12 μ (fig. 4). Ces spores se forment soit au bout de petits rameaux terminaux (fig. 5), soit latéralement sur les filaments, toujours sur de petites branches sporifères qui leur servent de support. Parmi les spores caractéristiques noires s'en trouvent aussi d'autres qui n'ont pas encore ni la couleur ni la forme typique : ce sont les spores en voie de formation. Les amas de spores donnent la couleur grise noirâtre à la moelle de l'épi malade du maïs et permettent de voir à l'œil nu les régions envahies par le champignon. En dehors du mycélium et de ces spores, on ne trouve aucune autre formation dans les parties malades ; mais les grains des épis attaqués sont souvent perforés, comme nous l'avons déjà dit, par la *Sitotroga cerealella*.

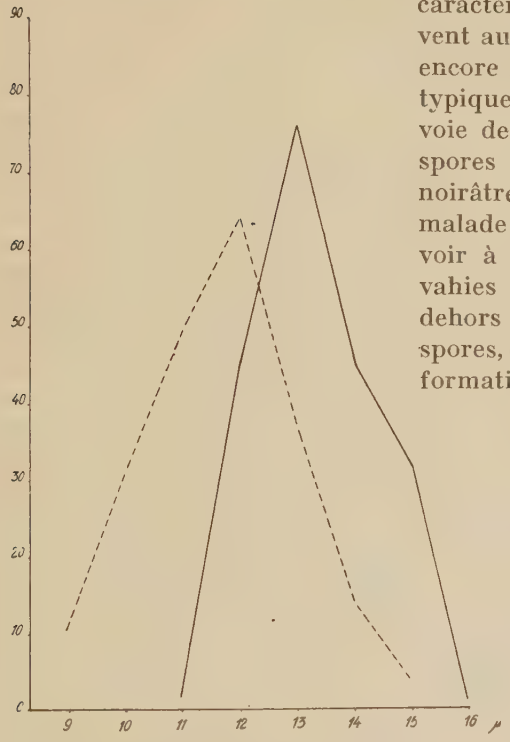


Fig. 4. — Courbes de variations pour la longueur (ligne pleine) et la largeur (ligne ponctuée) de 200 pages de 200 spores de Nigrospora Oryzae.

Fig. 5. — Spores formées au bout des rameaux terminaux.

LA FORMATION ET LA GERMINATION DES SPORES

Nous avons pu observer tous les stades de formation des spores, ainsi que leur germination sous microscope dans les chambres humides de Ranvier. Les spores se trouvant dans une solution de glucose de 2 % et à 15° C. de température, commencent à germer et au bout de quarante-huit heures émettent un ou deux, quel-

quefois trois tubes de germination, sans que dans l'apparence de la spore on puisse distinguer un changement quelconque. Ces filaments restent courts et rigides, sont souvent renflés au bout

Fig. 6. — Spores germées dans la solution de glucose à 2 % et à 15° C. en chambre humide. Après quarante-huit heures.

et contiennent déjà des gouttelettes d'huile (fig. 6). Les spores se trouvant en goutte suspendue dans les mêmes conditions de température, mais dans l'eau distillée, germent plus vite, et déjà au bout de vingt-quatre heures elles forment des filaments mycéliens bien développés et ramifiés (fig. 7). Les filaments qui

résultent de la germination ont des cellules au contenu abondant et granuleux, d'autres au contenu moins abondant et clair qui paraissent être vidées (fig. 7 *b*). Les cellules, remplies de proto-

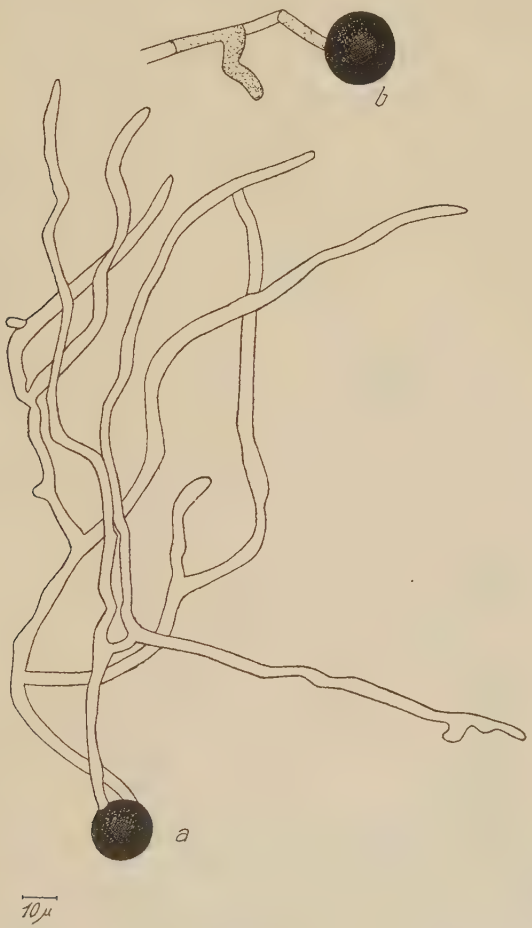


Fig. 7.

a. Spores germées dans l'eau distillée, à 15°, en chambre humide. Après quarante-huit heures.

b. Portion d'un filament de granulation qui a des cellules au contenu abondant et granuleux, et d'autres au contenu moins abondant et clair. Les cellules au contenu abondant forment des spores.

plasma granuleux, portent à leur extrémité des spores ou sont en train de les former. Ainsi donc, les spores germent et se déve-

loppent dans l'eau distillée beaucoup mieux que dans la solution de glucose à 2 %.

La figure 8 nous présente les différents stades de formation des spores poussées en chambre humide après trois ou quatre jours. On voit les renflements irréguliers que présente le filament sur tout son parcours; ces renflements ne sont pas encore sépa-

Fig. 8. — Différents stades de la formation des spores dans l'eau distillée à 15°. Après trois-quatre jours.

rés du reste du filament par une membrane transversale, ils sont opalescents et luisants et peuvent se former soit à l'extrémité des rameaux par groupes, soit le long des filaments comme renflements latéraux, en passant ensuite par les mêmes stades de développement. Leur membrane devient de plus en plus foncée, se cutinise et lorsque la spore atteint sa grandeur spécifique, elle devient opaque et complètement séparée du filament sur lequel elle a pris naissance. Nous avons poursuivi le développement des

FIG. 9. — Aspect d'un groupement des filaments avec des spores formées ou en voie de formation, après trois jours, en chambre humide.

FIG. 10. — Même groupement que dans la figure 9, après huit jours.

mêmes filaments en chambre humide, eau distillée et température de 15° C. durant quelques jours de suite, en observant ainsi le développement de chaque spore individuellement. La figure 9 nous montre un certain groupement des filaments qui s'est formé dans nos cellules Ranvier après trois jours, et la

Fig. 11. — Filaments conidiens, apparus dans une culture en chambre humide, à 2 % de glucose, après neuf jours.

figure 10 le même groupement après huit jours. Nous avons pu ainsi constater que les spores se forment très vite, en un ou deux jours. Le filament s'amincit, se contracte ; le contenu, à cet endroit, devient plus condensé et émet latéralement un nouveau rameau qui se renfle au sommet et donne naissance à une petite bulle transparente et translucide ; cette bulle s'agrandit, atteint la grandeur typique de la spore, devient noire et compacte et

reste généralement attachée à une petite cellule-support renflée. Nous n'avons pas observé d'autres organes de propagation et de résistance à notre champignon, sauf quelques filaments conidiens qui sont apparus dans une culture en chambre humide à 2 % de glucose après neuf jours (fig. 11); les conidiophores se terminent par de petites conidies ovoïdes couronnant le dernier filament court de ce faisceau.

LES CULTURES PURES

Nous avons isolé notre champignon en culture pure en procédant comme suit : des tiges de maïs ont été coupées en tronçons longitudinaux et placées verticalement dans des éprouvettes contenant au fond une petite quantité d'eau distillée. Ces éprouvettes ont été stérilisées trois jours de suite à la température de 100°. A l'aide d'une aiguille de platine flambée, le champignon a été transporté sur ces tiges en stries longitudinales. Les éprouvettes ont été placées à la lumière, sur la fenêtre du nord, à la température de 15° C. Au bout d'une semaine, le long des stries, s'est abondamment développé un beau duvet paraissant gris noir à cause d'une multitude de spores noires qui s'y sont formées. En partant de ces cultures, nous avons ensuite fait de nombreux repiquages sur les milieux nutritifs solides suivants : milieu *Wollenweber* (1000 centimètres cubes d'eau, 20 grammes nitrate d'ammonium, 10 grammes phosphate de potassium dibasique, 5 grammes sulfate de magnésium, 100 grammes glucose et 10 grammes agar-agar) et *l'extrait de carottes agarisé* (100 grammes de carottes pelées et râpées ont été laissées à macérer dans un litre d'eau durant deux heures. On les passe à travers un linge, on les fait bouillir pendant quelques minutes et on filtre jusqu'à ce que le liquide devienne clair. On ajoute 15 grammes d'agar pour un litre d'extrait et on stérilise à 115° pendant vingt minutes). Sur ces deux milieux de culture, le développement est abondant, les cultures sont pures et présentent le premier mois l'apparence grisâtre à cause de nombreuses spores noires caractéristiques, mais deviennent ensuite plus blanches parce que, sur des milieux solides, le mycélium se développe plus abondamment, présentant de place en place seulement les spores noires.

LA SYSTÉMATIQUE ET LA RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DU CHAMPIGNON

Notre champignon est une *Hyphomycète, Dématicacée, Amérosporée* qui appartient au genre *Nigrospora* séparée par Zimmermann (1), synonyme du genre *Basisporium* de Molliard (2), comme ce fut récemment prouvé par Mason (3).

Par son port et par la ramification du mycélium et aussi par les spores unicellulaires, solitaires et à membrane lisse, ce genre se rapproche des genres *Trichosporium* et *Rhinocladium*. Comme espèce, ce champignon appartient à *Nigrospora Oryzae* (B. et Br.) Petch (4). Cette espèce a été trouvée sur de nombreuses plantes hospitalières dans des pays différents et a reçu des noms différents qui doivent être, d'après Mason *(loc. cit)*, rapportés comme synonymes à la *Nigrospora Oryzae* (B. et Br.) Petch. Ces synonymes sont :

Monotospora Oryzae B. et Br. (5).

Memnonium palmicolum Cooke (6), espèce rapportée ensuite par Saccardo à *Trichosporium palmicolum* (Cke) Saccardo (7) ;

Accremoniella occulta Cav. (8) ;

Basisporium gallarum Molliard *(loc. cit.)* ;

Glenosporium elasticae Koorders (9) ;

Coniosporium Gecevi Saccardo (10) non Bubak, puisque Saccardo a trouvé que les exemplaires de Arzberger, envoyés d'Amérique, ont des spores de 13-15 μ (caractère de *Nigrospora Oryzae*) et non de 18-20 μ, comme les spores de *Coniosporium Gecevi* Bubak, qui entrent dans l'espèce *Nigrospora sphaerica* (Sacc.) Mason. Les exemplaires de Arzberger ont été examinés aussi par nous à Berlin dans la collection de l'Institut Botanique, à Dahlem.

Nigrospora Oryzae a été trouvée dans différents pays et régions dans des conditions très différentes de végétation et de climat. Elle a été trouvée :

a) Sur le maïs : en Bulgarie (Sacc., *loc. cit.*), dans plusieurs localités de l'Amérique du Nord par Sacc. sub *Coniosporium Gecevi* Bubak ; par Durrel (11) sub *Basisporium gallarum* Moll.

b) Sur le riz : à Ceylon, par Berkeley et Broome *(loc. cit.)* sub *Monotospora Oryzae* Berk. and Br. ; par Petch *(loc. cit.)* sub *Nigrospora Oryzae* (Berk. and Br.) Petch ; dans les îles Philipines et à la Côte d'Or, en Amérique, par Baker (cf. Mason, *loc. cit.*, p. 160) et par Bunting (12).

c) Sur la canne à sucre : dans les îles Barbados, par Ashby sub *Acremoniella occulta* Cav. (cf. Mason, *loc. cit.*).

d) Sur les bananes : en Jamaïque, par Ashby (13) sub *Acremoniella occulta* Cav.

e) Sur la noix de coco : en Jamaïque, par Ashby *(loc. cit.)*, et à Demerara par Cooke *(loc. cit.)* sub *Memnomium palmicolum* Cke.

f) Sur *Phragmites communis*, en France, dans le Pas-de-Calais, par Molliard *(loc. cit.)* sub *Basisporium gallarum* Moll.

g) Sur le blé : en Italie, à Florence, par Cavara *(loc. cit.)* sub *Acremoniella occulta* Cav.; en Piémont par Peyronel sub *Basisporium gallarum* Moll. (cf. Mason, *loc. cit.*, p. 162); en Italie du Sud, par Petri (14) sub *Acremoniella occulta* Cav.

h) Sur les tomates : en Californie, par Ramsey (15) sub *Basisporium gallarum* Moll.

i) Dans les grains du cotonnier : en Uganda, par Hansford (16); en Asie centrale et en Russie méridionale, par Jaczewski (17), qui, en se basant sur le fait que *Nigrospora Oryzae* est généralement connue sur les Monocotylédonnées, en fait une espèce nouvelle : *Nigrospora Gossypii Jaczewski*, avec les mêmes caractères morphologiques que la première.

j) Sur Ficus elastica, par Koorders *(loc. cit)*, à Java sub *Glenosporium elasticae* Koord.

k) Dans la terre, en Australie, par Dixon (18); ce champignon a été aussi indiqué dans le sol d'Angleterre par E. Dale (19) sub *Basisporium gallarum* Moll., mais Mason *(loc. cit.*, p. 153), ayant vu les cultures de Miss Dale, affirme que ce champignon n'est pas une *Nigrospora*.

La seconde espèce de *Nigrospora*, très semblable à notre espèce, est *Nigrospora sphaerica* (Sacc.) Mason (*loc. cit.* p. 158). Cette espèce se distingue de la précédente seulement par ses spores plus grandes (quinze à vingt). La *Nigrospora sphaerica* (Sacc.) Mason vit à peu près sur les mêmes plantes nourricières que la *Nigrospora Oryzae* et a aussi une répartition géographique semblable. Elle a été aussi décrite par différents auteurs sous des noms différents. Ces synonymes sont :

Trichosporium sphaericum Sacc. (20);
Hadrotrichum arundinacearum Cooke et Massee (21);
Epicoccum levisporum Pat. (22).
Epicoccum hyalopes Miyake (23);
Coniosporium Gecevi Bubak (24);
Coniosporium extremorum Sydow (25).

Nigrospora sphaerica (Sacc.) Mason a été trouvée sur les plantes suivantes :

a) *Sur le maïs* : en Bulgarie, par Bubak *(loc. cit.)* sub *Coniosporium Gecevi* Bubak et par Savoff (26); en Amérique, à Newfield, par Saccardo (27) sub *Trichosporium sphaericum* (Sacc.); sur la Côte d'Or, par Bunting (28) sur *Nigrospora sphaerica* (Sacc.) Mason; à Illinois (29); à Jowa, par Melhus, Reddy, Raleigh et Burnett (30).

b) *Sur le riz* : au Japon, par Miyake *(loc. cit.)* sub *Epicoccum hyalopas* Miyake ; aux Indes, par Butler (31); en Afrique, à Uganda (cf. Mason, *loc. cit.*, p. 160) ;

c) *Sur la canne à sucre* : sur la Côte d'Or par Bunting *(loc. cit.)* ; à l'Equateur, à San Nicolas, par Patouillard et Lagerheim sub *Epicoccum levisporum* Pat. *(loc. cit.)* ; dans les Iles Philippines, par Sydow sub *Coniosporium extremorum* Sydow *(loc. cit.)*

d) Sur *Arundo conspicua*, en Angleterre, par Massee *(loc. cit.)* sub *Hadrotrichum arundinacearum* Cke. et Massee.

Nos études sur la physiologie de *Nigrospora Oryzae* (B. et Br.) Petch, trouvée par nous sur le maïs en Roumanie, sur les infections pratiquées et sur le rapport entre ce champignon et la *Sitotroga cerealella*, font à l'heure actuelle l'objet de nos préoccupations et seront publiées dans une note ultérieure.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Zimmermann : *Centralbl. f. Bakter.*, II, p. 220; 1902 ; Saccardo, *Syll. Fung.*, XVIII, p. 571 ; 1906.

(2) Molliard (M.) : « *Basisporium gallarum*, n. g., n. sp. » (*Bull. Soc. Myc. France*, XVIII, pp. 167-170; 1902.

(3) Mason (W.-E.) : « On species of the genus Nigrospora Zimmermann, recorded on Monocotyledons », in *Brit. Myc. Transact.*, XII, II et III, p. 152; 1927.

(4) Petch (T.) : « Monotospora Oryzae B. et Br. » (*Journ. Indian Bot. Soc.*, pp. 21-24 ; 1924.)

(5) Berkeley (M.-J.) and Broome (C.-E.) : « Enumeration of Fungi of Ceylon », part. II. (*Journ. Linn. Soc. Bot.*, XIV, p. 99; 1873.)

(6) Cooke (M.-C.) : *Cocoa palm. fungi, Grevillea*, V, n° 35, pp. 101-103; 1877.

(7) Saccardo : *Syll. Fung.* IV, p. 293; 1886.

(8) Cavara (F.) : « Ueber einige parazitische Pilze auf dem Getreide. » (*Zeitschrift f. Pflanzenkrankheiten*, III, n° 1, pp. 16-26; 1893.)

(9) Koorders (S.-H.) : *Botanische Untersuchungen usw.*, pp. 229-230; 1907.

(10) Saccardo : « Notae mycologicae. » (*Ann. Myc.*, X., n° 3, p. 315; 1912.)

(11) Durell (L.-W.) : « Basisporium dry rot of corn. » (*Agr. Exper. Stat. Jowa State Coll. Agr. Res. Bull.*, 84, pp. 139-160; 1925.)

ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

TR. SAVULESCU et T. RAYSS
TOME III, N° 1, 1930

MASSON ET C^ie^, ÉDITEURS

(12) Bunting : Local Cereal diseases in the Records of the Myc. Div. Jear. » (*Book Dept. of Agr. Gold Coast,* pp. 25-27; 1927.)

(13) Ashby (S.-F.) : « Banana diseases in Jamaica, II. Black spot disease. (*Bull. Dept. Agr. Jamaica,* N. S., II, n° 6, pp. 109-112; 1913.)

(14) Petri (L.) : « Rassegna di casi fitopatologici più notevoli osservati nel 1926. » (*Boll. R. Staz. Pat. Veg.,* VII, I, pp. 1-45; 1927.)

(15) Ramsey (G.-B.) : « Basisporium gallarum Moll., a parasite of the Tomato. » (*Bot. Gaz.,* LXXIV, 3, pp. 325-328; 1922.)

(16) Hansford : « Cotton disease in Uganda, 1926-1928. » (*Empire Cotton growing Review VI*; I, pp. 10-26; II, pp. 160-107; III, pp. 240-245; 1929.)

(17) Jaczewski (A.-A.) : « O niecotorich boliezniach volocna Chlopchatnika. » (*Microbiol. Journ.,* IX, pp. 159-167; 1929.)

(18) Dixon (Dorothy) : « The microorganisms of cultivated and bush soils in Victoria. » (*Australian Journ. Exper. Biol. et Med. Sc.,* V, 3; 1928.)

(19) Dale (El.) : « On the Fungi of the soil. » (*Annal. Mycol.,* X, 466; 1912.)

(20) Saccardo ; *Fungi boreali americani, Michelia,* II, p. 579; 1892 ; — *Syll. Fung.,* IV, p. 293; 1886.

(21) Massee (G.) : *British Fungus Flora,* III, pp. 229-230; 1893.

(22) Patouillard et Lagerheim : « Champignons de l'Equateur. » (*Bull. Soc. Myc. Fr.,* IX, 2-3, p. 164; 1893.)

(23) Miyake (I.) : « Studien über die Pilze der Reispflanzen in Japan. » (*Journ. Coll. Agr.,* Imp. Univ., Tokio, II, n° 4, p. 264; 1910.)

(24) Bubak (Fr.) et Kosaroff : *Centralbl. f. Bakt.,* Abt. II, XXXI, n^{os} 16-22, pp. 500-501; 1912.

(25) Sydow (H.) et (P.) : « Novae fungorum species. » (*Ann. Myc.,* XI, n° 3, p. 270; 1913.)

(26) Savoff (C.) : « Po vajnite bolesti i nepriateli na Tzarevitzata ou nas i merkite za borba s tiech. » (*Svedenia po Zemledielieto,* Sofia, IX, 11-12, pp. 20-34; 1928.)

(27) Saccardo : *Syll. Fung.,* IV, p. 293; 1886.

(28) Bunting : « Fungi affecting Graminaceous Plants of the Gold Coast », in *Gold Coast's Dept. of Agr., Bull.* 10, p. 51 ; 1928.

(29) A Years progress in solving farm problems of Illinois, 1926-1927, fortith Ann. Rept. for year ended, june 30, 1927 et 1927-1928, Forty first Ann. Rept.; 1928.

(30) Melhus, Reddy, Raleigh and Burnett : « Seed treatment for Corn diseases. » (*Jowa, Agr. Exper. Stat. Circ. 108,* 16; 1928.)

(31) Butler (E.-J.) : « Diseases of rice. » (*Agr. Res. Instit. Pusa, India Bull.,* XXXIV, 35; 1913.)

SUR LA PRÉSENCE DES CORPS D'AUER ET SUR UN ASPECT ANORMAL DE LA SUBSTANCE AZUROPHILE DES LEUCOCYTES DANS LE SANG D'UNE LEUCÉMIQUE

par

A. CRACIUNEANU,
Médecin chef à l'hôpital Coltea.

G. CALALB,
Assistant à l'Institut de Sérologie.

Olga BONCIU
Assistant à l'Institut de Sérologie.

(Travail de l'Institut de sérologie et du Service des consultations de l'hopital Coltea)

Les granulations azurophiles ont été découvertes par Michaelis et Wolff en 1902, dans les lymphocytes et les monocytes. Ils les considéraient comme des granulations autonomes, totalement équivalentes aux granulations spécifiques leucocytaires. Le nom qu'ils leur donnèrent est justifié par le fait que ces granulations ne se colorent qu'avec les mélanges contenant le bleu de méthylène et l'azur de méthylène, et qui entrent dans la composition de tous les colorants dérivés de la méthode initiale de Romanowsky. Les granulations azurophiles absorbent le colorant neutre en virant sa couleur vers le rouge, ce qui prouve leur affinité de métachromasie neutrophile, au contact des mélanges neutres hétérogènes.

La découverte de Michaelis et Wolff sembla apporter un argument décisif en faveur des unicistes, qui soutenaient l'identité philogénétique des deux cellules possédant la granulation azurophile.

Pappenheim et Turk protestèrent contre l'analogie qu'on voulait établir entre les granulations neutro- et éosinophiles et les granulations azurophiles. Ils ne voyaient dans ces granulations, inconstantes, invacuolées, que les représentants d'un état fonctionnel temporaire sans aucun caractère de spécificité. Tandis que

les veritables granulations leucocytaires sont la résultante des fonctions cellulaires, les produits des différenciations progressives du paraplasme, des transformations enfin qui donnent à la cellule son caractère de spécificité.

Quant à la metachromasie de ces granulations, Pappenheim la considère comme un phenomène physique d'imbibition de la substance fixée par l'eosine au moyen de la base karbinol, processus identique à la coloration des graisses par les colorants du groupe chinonique.

En 1908, Pappenheim trouva des granulations azurophiles dans les myéloblastes, en démontrant une fois de plus que ces granulations ne peuvent donner un caractère de spécificité à une espèce cellulaire, ni au point de vue histologique, ni au point de vue philogénétique. Il considère ces dernières granulations comme provenant d'une dissemination de la substance azurophile chromidiale dans le cytoplasme cellulaire. Les granulations azurophiles des éléments jeunes, non plus, ne sont pas envisagées comme représentant des éléments autonomes. Considérées par les uns comme des granulations neutrophiles (Naegeli, Meyer, Weidenreich), elles ne représentent pour les autres qu'une étape de la granulation neutrophile non parvenue à la maturité (Klein, Hyneck).

Ferrata identifie les granulations azurophiles au plasmosome des lymphocytes en leur attribuant une origine nucléaire.

Pour Bétancès, qui nous a donné la plus complète monographie sur la granulation azurophile, elle représente une fonction sécrétoire de la cellule, le potentiel fonctionnel de cette cellule.

Aubertin, de même, les considère comme exprimant un état fonctionnel transitoire.

Dans le sang, à l'état normal, la granulation azurophile se présente sous deux formes différentes :

1° Dans les monocytes, nous trouvons de petits grains de la dimension d'une granulation neutrophile, arrondies, rarement légèrement affilées, et qui gardent une teinte rouge vif, ou vermillon après coloration par les méthodes dérivées de Romanowsky-Giemsa. Ces granulations pulverulentes occupent généralement la zone périnucléaire et sont beaucoup plus rares à la périphérie de la cellule;

2° Les granulations azurophiles des lymphocytes sont beaucoup plus grandes que les précédentes, réfringentes, rares, et souvent entourées d'un halo clair.

Si nous avons insisté sur la nature et l'origine de ces éléments, c'est dans le but de faciliter l'explication et l'interprétation d'un cas singulier que nous avons eu l'occasion d'étudier, et où la substance azurophile se présentait sous un aspect curieux et rare.

Malheureusement, nous ne pouvons donner qu'une étude morphologique quelque peu sommaire de ces formations anormales, car nous n'avons pu pratiquer qu'un seul examen du sang, la malade ayant succombé ; il ne nous a pas été possible d'en faire l'autopsie.

Observation. — Il s'agit d'une femme âgée de vingt-neuf ans, qui se présente le 24 octobre 1929 au service des consultations de l'hôpital Coltea, pour des hémorragies gingivales datant de douze jours et ayant été précédées par une épistaxis qui avait duré huit heures.

Antécédents. — La malade aurait eu la scarlatine et la rougeole dans l'enfance. La menstruation fut normale jusqu'au dernier mois qui précéda la maladie ; à ce moment, elle aurait présenté des ménorragies. Il y a deux ans, grand choc moral à la suite de la mort de son mari et de son enfant, décédés le même jour, le premier d'une septicémie streptococcique, le second d'une grippe infectieuse.

Etat actuel. — Il s'agit d'une femme de constitution moyenne, mais dont l'aspect frappe par la pâleur des téguments. L'examen somatique ne fournit aucun renseignement.

Les gencives sont recouvertes de petits caillots sanguins, et de croûtes noirâtres sans que la muqueuse elle-même présente des lésions inflammatoires. On observe encore sur la peau des cuisses et des jambes de larges ecchimoses variant entre 2 et 6 centimètres de diamètre, et sur le plan de flexion des bras de petites taches hémorragiques presque punctiformes.

La malade est sous-fébrile, l'appétit conservé. Les urines ne contiennent pas d'albumine, mais le sédiment est riche en globules rouges.

Un examen du sang fait le même jour par un confrère nous montre les chiffres suivants :

Formule leucocytaire :

Globules rouges	1.770.000 par mmc.
» blancs	9.400 »
Plaquettes	120.000 »
Hémoglobine	0,50
Valeur globulaire	1,4
Le temps de coagulation	11 minutes.
Le temps de saignement	12 minutes.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	50 %
» éosinophiles	2 %
Lymphocytes	36 %
Monocytes	12 %

Il s'agit donc d'un état anémique avec augmentation de la valeur globulaire et sans aucune réaction médullaire. Il n'y a pas de leucocytose et la formule nous montre une certaine lymphocytose.

Nous pensons vaguement à un syndrome pernicieux qui s'installe, accompagné du syndrome hémorragique, qui n'est pas rare surtout au début de cette maladie.

Pendant ce temps, la malade, qu'une dent faisait souffrir, se la fait extraire, et présente en même temps une forte hémorragie qui n'est arrêtée que par deux injections intraveineuses de Clauden (10 centimètres cubes). Nous préconisons la cure de Whipple et la malade commence à prendre journellement 200 grammes de foie de veau.

Etant donné l'anémie extrême, nous recommandons une transfusion de sang, qui est pratiquée le 3 novembre.

Dès le lendemain, l'aspect de la malade change. A une affection qui évoluait d'une allure insidieuse fait place un syndrome à allure infectieuse. La malade est prostrée, elle a une forte fièvre qui oscille autour de 39°. Le syndrome hémorragique réapparaît. La malade présente une stomatite hémorragique, des épistaxis, des hématuries, du mélæna, des métrorragies. Elle est agitée, délirante, ne reconnaît plus l'entourage.

Cet état évoluait depuis trois jours ; à ce moment, nous pratiquons un nouvel examen du sang, et nous constatons, à notre grande surprise, un tableau hématologique complètement différent de celui qui avait été signalé au début :

Globules rouges	1.080.000 par mmc.
» blancs	47.600 »
Plaquettes	68.000 »
Formule leucocytaire :	
Polynucléaires neutrophiles	1 %
Lymphocytes	11,5 %
Monocytes	11 %
Lymphoïdocytes	18 %
Promyélocytes	16,5 %
Myélocytes	42 %

La malade succombe le lendemain, avec des phénomènes de collapsus cardiaque.

Le dernier examen de sang nous montre clairement le tableau hématologique d'une leucémie myélogène. L'hyperplasie leucocytaire porte sur les éléments jeunes, qui forment les 76 % des éléments sanguins, dont dix-huit des cellules embryonnaires non différenciées. Il s'agit, sans nul doute, d'une leucémie aiguë myélogène, avec syndrome anémique associé.

Le premier examen de sang n'ayant pas été contrôlé par nous, nous nous demandons si les lymphocytes de la formule n'étaient pas en réalité des cellules indifférentes caractéristiques de la leucémie aiguë *et s'il ne s'est pas agi dès le début d'une leucémie aiguë* évoluant sous une forme latente.

On connaît assez les formes leucopéniques des leucémies aiguës pour que nous n'insistions pas davantage. Il est probable que la transfusion sanguine a agi comme un excitant des centres hématoformateurs, en déclenchant le tableau classique de la leucémie aiguë myélogène.

Ce qui confirme encore notre opinion, c'est la présence d'une modification de l'appareil azurophile, qui a été considéré comme pathognomonique de la leucémie myélogène aiguë.

Nous devons tout d'abord remarquer l'excessive abondance des cellules contenant la substance azurophile, qui est présente dans la totalité des éléments, à l'exception des polynucléaires et des métamyélocytes. Or, nous savons qu'à l'état normal c'est à peine si 30 à 36 % parmi les mononucléaires possèdent des granulations azurophiles (Bétancès) ; dans le sang des leucémies aiguës, nous ne les avons trouvées que dans 12 % de la totalité des éléments cellulaires.

Mais, ce qui présente un plus grand intérêt encore, c'est que, dans le cas présent, la substance azurophile prend un aspect des plus singuliers qui évoque certaines formations analogues décrites dans le sang des insectes.

I. — Dans 42 % des leucocytes, au lieu de l'aspect classique, la substance azurophile se présente comme de petits bâtonnets de 4 à 8 μ à extrémités arrondies ou plus ou moins effilées en fuseaux. Des formes en raquettes, en virgules, vibrioniennes et des grains terminés par un appendice, ne sont pas rares (planche I, n^{os} 1 à 20).

Ces formations, colorées en rouge vif ou vermillon, réfringentes, occupent généralement une situation juxtanucléaire, c'est-à-dire la zone de moindre basophilie qui entoure le noyau. Très rarement, un bâtonnet est entouré d'un halo achromophile. Leur nombre varie entre huit à dix éléments pour quelques cellules, tandis que pour d'autres ils occupent la totalité du protoplasme. A côté de ces formations anormales, nous trouvons des grains azurophiles typiques.

Ces formations curieuses ne sont pas l'apanage d'une espèce cellulaire déterminée, car elles se trouvent également dans les cellules jeunes comme dans les cellules adultes ; 20 % des cellules qui les possèdent appartiennent à la série lymphatique. Elles se trouvent dans les grands et les petits lymphocytes, mais nous les rencontrons aussi dans les monocytes et surtout dans les promyélocytes et les myéloblastes. La cellule initiale (hémo-histioblaste

de Ferrata), que représente notre planche aux nos 11, 16, 23, contient aussi quelques bâtonnets.

Ces formations azurophiles ont été décrites en 1906 par Auer, dans le sang d'une leucémie aiguë. Il s'agissait de petits bâtonnets de 1 à 6 μ, se colorant en rouge avec le mélange de Leishman. Il les trouvait au nombre de deux à six dans 6 à 10 % des lymphocytes, occupant généralement une situation tangentielle au noyau. Il les comparait au blépharoplaste intracellulaire des parasites de Leishman-Donovan.

Pappenheim et Hirschfeld ont décrit des formations identiques dans une leucémie aiguë.

Ottenburg, Chosrogoff, Richter, Sabrazès et Bonnel ont vu des formations analogues dans les états myéliniques aigus et ils les considèrent comme pathognomoniques pour les leucémies myélogènes aiguës.

Pour Sabrazès, les corps d'Auer seraient le résultat d'un trouble pathologique, lié à la myélémie avec toxémie, trouble évolutif cytoplasmatique, où les granulations azurophiles, au lieu de se disperser dans le protoplasme, ne forment qu'une gangue. Cet état de la substance azurophile montrerait que la différenciation spécifique des cellules est compromise.

II. — Un second aspect, encore plus curieux, sous lequel se présente la substance azurophile, est celui de petits îlots azurophiles, juxta ou périnucléaires (planche I, nos 22, 23, 24, 28). Ces formations se trouvent dans 0,5 à 1 % des cellules. Ce sont des petits îlots d'une coloration rouge vermillon présentant un fin pointillé qui leur donne un aspect légèrement granuleux. Les cellules qui possèdent ces formations sont des cellules jeunes, sans aucun signe de dégénérescence. Les îlots azurophiles ne se trouvent jamais dans les éléments altérés ou en voie de plasmolyse ou de kariolyse.

Nous n'avons jamais vu cité, dans la littérature qui a été à notre disposition, des formations semblables chez l'homme. Elles se rapprochent, par contre, des formations décrites par G. Zotta sous le nom de *plages azurophiles* dans le sang de Pyrrhocoris apterus et chez les larves de Galleria mellonella. Quant à leur signification physiologique chez ces derniers, l'auteur considère qu'il faut leur attribuer un rôle dans l'activité élaboratrice des leucocytes et qu'on doit rechercher leurs rapports avec le chondriome leucocytaire.

III. — Un troisième aspect de la substance azurophile est celui de petits îlots de 4 à 8 μ entourés d'un halo clair qui se trouvent situés dans l'encoche nucléaire des monocytes. Ces formations extrêmement rares (nous n'en avons rencontré que deux) rappellent par leur morphologie les corps de Kurloff du cobaye (planche I, nos 21, 26).

Comme nous le voyons, il s'agit dans ce cas d'une hyperplasie du système azurophile avec modifications profondes de son aspect histologique normal. Mais quelle est la nature de ces formations et quelle a été la cause primitive de ce processus ?

Nous serions disposés à considérer les corps d'Auer et les îlots azurophiles, comme l'équivalent isomorphologique et fonctionnel des granulations azurophiles.

Il est impossible de considérer ces éléments occupant des cellules intactes, jamais altérées, comme des produits régressifs de cytophagie. On sait d'ailleurs que l'activité phagocytaire est profondément diminuée dans les leucémies, chose qui a été démontrée par Ramon et Foy pour la leucémie aiguë et par de Marchio pour les leucémies chroniques. D'autre part, nous ne connaissons encore aucun état d'exaltation du pouvoir phagocytaire tellement excessif que 42 % des éléments jeunes ou adultes soient en voie de phagocytose. Nous savons, tout au contraire, que dans les cellules jeunes le pouvoir phagocytaire est très réduit ou presque nul (Tschistovitch et Arinskine).

Mais quelle pourrait bien être la pathogénèse de ce processus ?

Bétancès a montré qu'à l'état normal des substances qui excitent la vitalité cellulaire provoquent tout aussi bien l'apparition en plus grand nombre des cellules à grains azurophiles, et que des substances qui agissent directement sur les sécrétions glandulaires augmentent le nombre des éléments à grains azurophiles, et que ce processus a lieu sans la participation active des centres hématopoïétiques.

On sait encore que certains états physiologiques ou pathologiques sont accompagnés d'une azurophilie plus ou moins intense. C'est ainsi que Bétancès a trouvé des granulations azurophiles dans 41 à 52 % des mononucléaires pendant la gestation et dans 72 % pendant la parturition.

Dans toutes les maladies infectieuses, le nombre des cellules à grains azurophiles se trouve augmenté, ce qui montrerait que cette substance a un rôle actif dans la défense de l'organisme.

Mandolfo, Rodano et Delaporta constatent le phénomène dans la

pneumonie et la rougeole, et les deux derniers dans la leucémie lymphatique chronique.

Dans les anémies, dans les formes anergiques de la tuberculose, tout aussi bien que dans les états agoniques, les grains azurophiles disparaissent presque complètement de la circulation, ce qui démontrerait un certain état d'épuisement de l'organisme relativement à sa défense.

Dans notre cas, pouvons-nous considérer cette excessive hyperplasie azurophile comme représentant le pouvoir actif d'une réaction de défense cellulaire envers le sang étranger toxique, ou trahit-elle seulement la perturbation du métabolisme cellulaire sous l'influence du même excitant ?

Pouvons-nous considérer encore que dans ces cellules a préexisté un élément fonctionnel sécrétoire qui a été déclenché et exalté par la transfusion ?

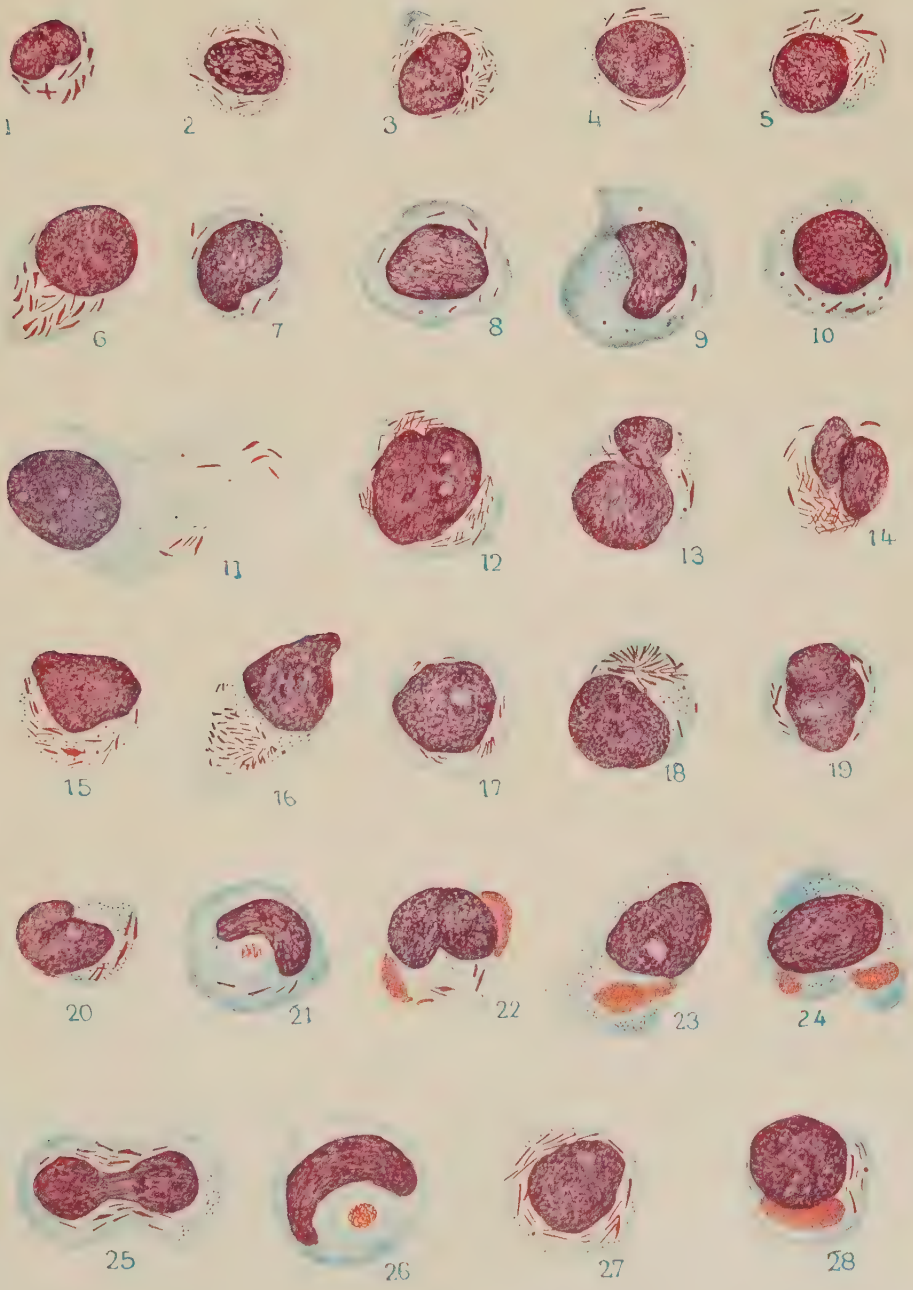
Si la granulation azurophile possédait en réalité le grand rôle que lui confère Bétancès dans les processus d'immunité, nous pourrions penser qu'il s'agit aussi, dans ce cas, d'un phénomène analogue à celui observé par Paillot chez les insectes.

Ce savant a observé que si on inocule dans la cavité générale l'Euproctis chrysorrhea, une émulsion du bacille Melolonthæ liquefaciens γ, on observe une réaction protoplasmique rapide, caractérisée par l'apparition dans le cytoplasme de petits îlots réfringents qui deviennent « chromatophiles ». Et l'auteur, pour définir cette affinité tinctoriale, ajoute qu'elle est identique à celle du noyau. La même chose arrive si l'on inocule seulement la toxine du bacille Melolonthæ liquefaciens γ. Paillot remarque que seulement les cellules phagocytaires sont sensibles et réagissent de cette manière, et que cette transformation sous l'influence d'un agent microbien ou de sa toxine traduit l'installation du processus d'immunité.

Il est bien possible que la granulation azurophile soit un ferment ou un proferment qui intervient dans les processus d'immunité, et dans ce cas elle représenterait la réaction de défense de l'organisme vis-à-vis d'un agent inconnu, qui active et déclenche la fonction sécrétoire latente des cellules dans un organisme allergique.

ARCHIVES ROUMAINES
Tome III, N° 1, 1930.

PLANCHE I
A. Craciuneanu, G. Calalb et Olga Bonciu.



MASSON ET C^ie^, ÉDITEURS

BIBLIOGRAPHIE

1. Auer (J.) : « Some hitherto undescribed structures found in the large lymphocytes of a case of acute Leukaemia. » (*Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1906, CXXXI, 1002.)
2. Alexieff (A.) et Joukoff (N.) : « Recherches expérimentales sur les corps de Kurloff. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, 34, 446.)
3. Benjamin (E.) : « Die grossen Mononukleären. » (*Folia Hemat.* [*Zentral. O.*], 1909, VII, 205.)
4. Bétancès : *La granulation azurophile*, thèse de Paris, 1918.
5. Ferrata (A.) und Viglioli (G.) : « Uber die Caabotschen Ringkörper, die azurophilen Granulationen und die azurophile Polychromatophilie der Erythrozyten. » (*Folia Hemat.* [*Arch.*], 1911, XI, 315.)
6. Jolly (J.) : *Traité technique d'Hématologie*, Paris, 1923, Maloine, éd.
7. Sabrazès et Bonnel (F.) : « Inclusions cytoplasmiques d'origine nucléaire et corps d'Auer des myéloblastes dans les myéloleucémies. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 949.)
8. Ottenberg : « Observations on acute leucaemia with special reference to Auer's corpes. » (*Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1909, CCLVIII, n° 4.)
9. Paillot (A.) : « Sur une réaction des micronucléocytes des chenilles d'Euproctis chrysorrhea contaminées par le bacillus Melolonthæ liequefaciens γ. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1920, LXXXIII, 615.)
10. Pappenheim (A.) : « Uber die Azurkörnung in den lymphoiden Blutzellen. » (*Folia Hemat.* [*Arch.*], 1910, IX, 553.)
11. Pappenheim (A.) : « Zur farbchemischen Theorie der Metachromasie. » (*Ibid.*, 1910, IX, 405.)
12. Pappenheim (A.) : « Panchrom. » (*Ibid.*, 1911, XI, 194.)
13. Richter (M.-N.) : « Presence of Auer Bodies in Leukaemie Tissues. » (*Amer Med. Assoc.*, 1923, 81, 246.)
14. Zotta (G.) : « La granulation azurophile dans les leucocytes de Carausius morosus et de la chenille de Galleria mellonella. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, 928.)
15. Zotta (G.) : « Sur la plage azurophile des leucocytes de Pyrrhocoris apterus. » (*Ibid.*, 1921, 1030.)

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE LA RELATION PATHOGÉNIQUE ENTRE LA LEUCÉMIE AIGUË ET L'INFECTION SEPTIQUE

par

Olga BONCIU et **Virgile IONESCO**

Assistant à l'Institut de Sérologie. Chef de Laboratoire à la Maternité.

(Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et de l'Institut de Sérologie de Bucarest)

La leucémie aiguë a été isolée pour la première fois du cadre des leucémies par Wirchov (1847-1851), qui fut le premier frappé par l'allure infectieuse et l'issue rapidement fatale de certaines formes de leucémies.

Mais c'est quelques dizaines d'années plus tard que nous trouvons les premiers travaux concernant le tableau clinique de cette maladie : Ebstein (1889), Fraenkel (1895). Pour ces auteurs, la leucémie aiguë n'était que la forme aiguë de la leucémie lymphatique chronique, car, à ce moment-là, la question de la philogénèse était encore plus obscure, et la cellule-souche pathognomonique de cette affection était considérée comme un grand lymphocyte.

A cette conception se rallièrent la majorité des savants de cette époque : Kelsch, Ehrlich, Gaucher, Lazarus, Sabrazès. La présence dans la circulation d'hématies nucléées et qui indiquait la réaction des centres hématopoïétiques n'était considérée que comme l'expression d'une irritation myéloïde secondaire.

C'est Gilbert et Weil (1899-1904) qui séparent les deux formes de la leucémie aiguë, l'une myéloïde par hyperplasie médullaire et l'autre lymphatique.

L'année suivante, Aubertin introduit la théorie de l'origine uniquement myéloïde de la leucémie aiguë, en considérant la cellule rencontrée dans le sang de ces malades non pas comme un grand lymphocyte, mais comme la cellule-souche initiale qui aboutit par maturation aux polynucléaires.

Aujourd'hui, on admet en général l'opinion de Pappenheim, pour qui les leucémies aiguës ne sont ni strictement lymphoïdes ni purement myéloïdes, mais ce sont des « Stammzellenleukemien » par l'hyperplasie aiguë médullaire, avec une seule cellule polyvalente et indifférenciée.

Cette cellule embryonnaire, non différenciée pour les unicistes (Weinberg, Boudet, Achard, Leblanc, Broussolle, Lavedan), différenciée pour les séparatistes, peut se diriger dans un sens ou dans l'autre et réaliser le tableau hématologique de la leucémie aiguë myéloïde ou lymphoïde.

Au point de vue étiologique, quoique les arguments cliniques et biologiques n'ont pas manqué, on n'est pas arrivé à une opinion unanime.

L'affection ne paraissait pas contagieuse, malgré l'observation d'Obrastzov, qui serait en faveur de la contagiosité. Elle ne paraissait pas non plus transmissible, quoique Wiczkowski, en inoculant chez les poules l'exsudat pleurétique d'une pleurésie survenue chez une malade de leucémie aiguë, a réalisé un état leucémique à allure aiguë et la transformation myéloïde des organes hématopoïétiques.

Il semblait que l'élément constitutionnel jouait un certain rôle dans la genèse de cette maladie. Certains individus, doués d'une sensibilité réactionnelle spéciale du système lymphatique ou myéloïde, présenteraient au cours des infections très graves une réaction formative des organes hématopoïétique qui, à un moment donné, pourrait même prendre le caractère de la leucémie aiguë (Jedlicka, Lüdke, Baer, Marchand, Paul Chevalier, Ebstein, Hertz).

Pribram et Stein ont édifié même, à ce point de vue, une intéressante théorie pathogénique. Selon ces auteurs, cette affection ne serait qu'un complexe symptomatique dû à l'incapacité d'un organisme thymolymphatique de déterminer, à l'occasion d'une infection septique, une réaction de défense.

Au premier moment, on avait constaté qu'il existe un certain nombre de faits qui permettent de rapprocher les leucémies aiguës des maladies infectieuses. Même Pappenheim, qui reconnaissait

l'autonomie des lymphémies aiguës, se demandait pourtant si, dans certaines conditions, une septicémie ne pourrait déclencher le tableau d'une leucémie aiguë.

C'est à Türk (1907) qu'on doit les premiers travaux sur certaines formes d'infections très graves, accompagnées d'une réaction énergique du système myéloïde ou lymphatique. Il considérait ces formes comme une réaction lymphatique aux infections aiguës, et il les nommait « Septischergranulozytenschwund ». Sternberg, de même, considérait que le complexe symptomatique de la leucémie aiguë n'est pas une véritable leucémie, mais un état infectieux, avec un tableau sanguin leucémique et la réaction de l'appareil hématopoïétique.

Une fois sur ce terrain, la question de l'étiologie et de la pathogénie de la leucémie aiguë a été fortement controversée. Appuyée par des arguments de pathologie comparée, la pathogénie de la leucémie aiguë sembla élucidée quand les travaux d'Ellermann et Bang montrèrent que la leucémie spontanée des poules, qui évolue avec un tableau hématologique identique à celui de la leucémie aiguë, est une maladie infectieuse et transmissible.

On admet en général que le processus de la leucémie aiguë n'est qu'un état septique, dont les seules caractéristiques sont la prédominance des troubles hématologiques sur les autres signes d'infection (Nanta et Loubet).

Le tableau sanguin ne serait pas pathognomonique, car on peut le rencontrer dans différents états septiques. Ainsi Weill a décrit dans la variole une réaction myéloïde; chez les cobayes tuberculeux, ou bien chez les cobayes anémiés par saignements et recevant une toxine quelconque, atténuée, Dominici a trouvé une transformation massive myéloïde de la rate, — et la syphilis héréditaire est, sans contestation possible, l'une des principales causes qui réalise dans le sang le tableau de la pseudo-leucémie de von Jacksch-Luzet.

Cornelia de Lange a observé chez un enfant de neuf mois, qui présentait une sévère infection grippale, une leucocytose atteignant 40.000 par millimètre cube avec l'inversion du tableau sanguin.

Weiss, de même, a rencontré dans les pneumonies à évolution fatale une hyperplasie myéloïde. De telles observations sont en faveur de l'opinion de Pelnar, qui soutient que le même agent qui provoquerait une hyperplasie des organes hématopoïétiques, peut engendrer une transformation embryonnaire, irréversible, aiguë ou chronique.

Il est suffisant de considérer les antécédents des leucémiques aigus pour voir que, dans la majorité des cas, on rencontre un moment infectieux ayant précédé de près le début de la maladie : tuberculose, syphilis, scarlatine, variole, varicelle, rougeole, angine.

Ainsi Nobécourt, Girard et Ch. Richet fils observent la maladie après la fièvre des tranchées, et Sicard présente le cas extrêmement intéressant d'un malade dont les urines contenaient la spirochète ictéro-hémorragique.

Lüdke, en injectant des cultures de streptocoques chez les animaux anémiés par la pyridine, a observé non seulement la transformation myéloïde des organes hématopoïétiques, mais aussi bien un état leucémique qu'il désigne sous le nom de « myélémie ».

L'expérimentation a donné à Sternberg un argument qui paraissait décisif, car il a pu reproduire le syndrome hématologique chez les lapins inoculés avec les streptocoques isolés dans trois cas de leucémie aiguë.

L'agent qu'on a rencontré le plus souvent dans le sang et à l'autopsie des leucémiques, c'est le *streptocoque*. La question est de savoir quelle est la relation entre ce micro-organisme et le tableau symptomatique de la leucémie aiguë. Il y a deux processus foncièrement différents et indépendants, mais qui évoluent simultanément, ou bien l'un d'entre eux est primitif et a favorisé l'installation de l'autre ? Dans ce cas, lequel des deux doit-on considérer comme primitif, de l'état septique ou du syndrome leucémique ? Une infection septique peut, sans nul doute, provoquer la modification du tableau hématologique dans le sens d'une leucémie. On trouve de nombreux cas pareils dans la littérature. Ainsi Vagedès a observé une septicémie à streptocoques où il y avait une forte leucocytose mononucléaire, et Peter Holst relate trois cas de leucémies aiguës dans lesquelles il a isolé le streptocoque du sang et où, d'après l'évolution clinique de la maladie, il croit avoir le droit de considérer que c'était l'infection microbienne qui avait engendré l'état leucémique.

Les deux cas de Türk ont aussi une grande valeur, et il admet de même que c'est l'infection microbienne qui a déterminé une atrophie du système granulocytique.

Sabrazès, au cours d'une amygdalite aiguë, Sturzburg et Lüdke, au cours des septicémies streptococciques, ont rencontré une considérable lymphocytose qui les a fait hésiter entre le diagnostic de leucémie aiguë et celui d'infection septique.

Même Erb, qui considère dans ses nombreux cas de leucémies associées avec un état infectieux la lymphomatose comme primitive, se demande pourtant si l'état lymphatique ne s'est pas développé sur le terrain d'une infection septique qui évoluait.

Les nombreux cas de leucémie aiguë évoluant avec un état septique surtout streptococcique parlent en faveur de l'origine streptococcique de cette maladie. Tels sont les cas de Wilbur, Henry Burgas, Nanta et Loubet, Jeanselme et Weil, Haushalter et Richter, Erb junior, Eppenstein, Fraenkel, Jousset, Holst, Naegeli, Roessler, qui tous plaident pour la conception de Sternberg, pour qui *la leucémie aiguë ne serait qu'une réaction biologique des organes hématopoïétiques provoquée par le streptocoque.*

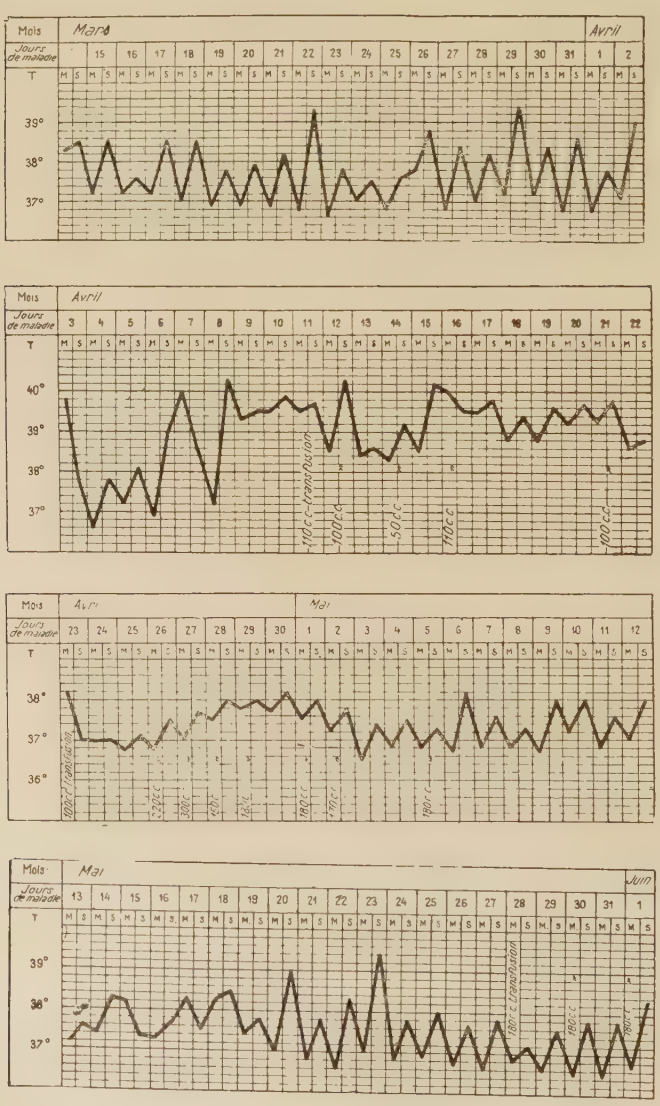
Mais le streptocoque n'est pas l'unique micro-organisme rencontré dans la leucémie aiguë. Zoegler et Jochmann, Turk, Millard, Gironde, Hertz, Picot, trouvent le staphylocoque, Fraenkel et Sabrazès le colibacille, et Woswinkel et Dunzelt, rapportent un cas où une infection avec le para *B* a évolué avec une leucémie aiguë.

A la théorie infectieuse de cette maladie et jusqu'à la preuve qu'une septicémie peut réaliser une véritable leucémie aiguë, d'autres savants (Jolly, Aubertin, Vaucher), avec des arguments non moins documentés, soutiennent que les infections septiques rencontrées au cours des leucémies aiguës ne représentent que les complications secondaires de cette maladie, ou bien que les microbes rencontrés ne sont que « des microbes de sortie » (Vaucher et Woringer).

Mais pourquoi les leucémiques sont-ils tellement susceptibles aux infections ? Il est possible que, chez ces individus, il se passe des modifications générales et humorales identiques à celles réalisées chez les lapins privés de leucocytes par le torium *X*, et qui font des septicémies streptococciques (Kleeberg). La disparition des polynucléaires (les microphages de Metchnikof) met l'organisme dans un état d'infériorité physiologique, car il lui manque la protection des ferments leucocytaires, qui font des leucocytes adultes de véritables glandes unicellulaires selon la conception de Ranvier et Fiessinger. En effet, ces ferments : les prothéases, les oxydases, les peroxydases, les lipases, ont un rôle important dans l'immunité, et les formes jeunes en sont dépourvues.

Le cas que nous présentons apporte une contribution que nous avons cru intéressante à l'étude de ces cas où le diagnostic hésite

entre la leucémie aiguë et l'infection, et où le diagnostic une fois établi, on ne peut jamais démontrer quelle est l'importance étio-

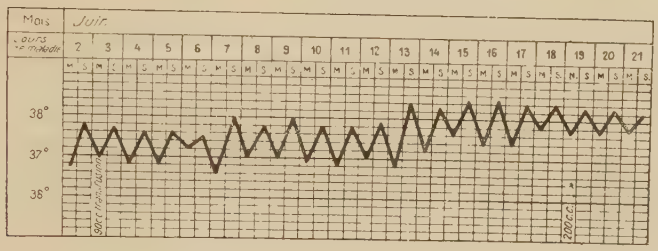


Tableaux de température.

logique de l'infection dans le processus morbide, où commence l'un des procès et où s'arrête l'autre.

Au mois de mars 1929 se présente au laboratoire pour un examen morphologique de sang la petite R. I..., qui présentait des pétéchies hémorragiques et un certain état anémique. C'est une fillette robuste, exceptionnellement développée pour son âge, mais qui frappe par la pâleur des téguments.

Antécédents hérédo-collatéraux. — La mère a toujours été bien portante. Le père bacillaire avec lésions ouvertes (bacilles de Koch dans les crachats) consécutives, il paraît, à une plaie perforante du poumon qu'il a reçue pendant la guerre de 1916.



Tableaux de température.

Antécédents personnels. — L'enfant n'aurait eu aucune maladie infectieuse grave, mais aurait été très susceptible aux angines.

Historique. — On ne peut préciser le début de la maladie. En novembre 1928, l'enfant aurait souffert pendant quatre à cinq jours d'une amygdalite avec fièvre autour de 39°. En janvier 1929, nouvelle amygdalite, cette fois pendant huit jours, avec état fébrile alarmant (40°). Il semble qu'à partir de ce moment l'état général de l'enfant aurait décliné, se sentant fatiguée, ne fixant plus son attention à l'école, étant vite essoufflée en montant les escaliers ou bien pendant ses jeux. C'est à partir de ce moment que les parents ont été frappés par la pâleur de l'enfant

En mars apparaissent sur la poitrine et les bras de petites taches hémorragiques de la grosseur d'une tête d'épingle. La malade se plaint de douleurs articulaires, de gastralgies et un état sous-fébrile s'installe. Le 26 mars, la malade présente une nouvelle éruption de taches purpuriques, des vomissements bilieux et la fièvre à 39°. On a l'impression que l'enfant fait une grave maladie infectieuse aiguë. La langue est sèche, l'haleine fétide, le pouls petit (120-130). L'examen du sang fait le même jour (fig. 1, tableau I) nous montre un certain degré d'anémie

TABLEAU A.

	26 mars	2 avril	6 avril	9 avril	18 avril	25 avril	26 avr
Hémoglobine	0,53	0,54	0,50	0,44	0,30	0,10	0,08
Nombre des globules rouges par mmc.	3.180.000	3.120.000	3.200.000	3.360.000	1.760.000	1.400.000	720.
Valeur globulaire	0,80	0,83	0,80	0,63	0,85	0,40	0.55
Nombre des leucocytes par mmc.	18.600	17.400	18.800	17.800	2.600	3.200	1.
Nombre des plaquettes par mmc.	210.000	»	»	»	140.000	»	120.
Formules leucocytai							
Poly neutrophiles	23	3,5	3,5	3	10	45	50,5
Myélocytes	»	4,5	3,5	4	4	11	11,5
Lymphoblastes	22	29	79.5	74,5	7,5	9	5
Grands lymphocytes	50,5	50,5	12,5	13,5	34,5	18	20
Petits lymphocytes	3	4	»	»	4	5	6
Cellules Türk	»	2	1	2,5	35	12	7
Monocytes	1,5	4,5	»	2	»	»	»
Cel. Rieder	»	2	»	0,5	»	»	»
Cel. Türk pathologiques	»	»	»	»	5	»	»
Observations { Nhl	»	5 °/₀	5 °/₀	5 °/₀	4 °/₀	7 °/₀	13 °
Observations { Mégaloblastes	»	2 °/₀	2 °/₀	4 °/₀	3 °/₀	2 °/₀	2 °

(3.180.000) et une légère leucocytose (18.600), avec l'inversion complète du tableau sanguin. En effet (tableau I *bis*), 75 % des leucocytes sont des mononucléaires, parmi lesquelles 12 % de lymphoblastes. Le nombre des plaquettes est légèrement diminué: 210.000.

Les jours suivants, les symptômes s'aggravent, la fièvre se maintient autour de 39°, la pâleur s'accentue progressivement et, en moins de trois semaines (tableau A), le nombre des globules rouges tombe de 3.180.000 à 1.760.000, tandis que le chiffre des leucocytes tombe à 2600 et celui des plaquettes à 140.000. Dans la formule, les grands lymphocytes ont été remplacés par de

grandes cellules indifférenciées à noyau volumineux, leptochromatique, contenant deux à trois nucléoles. Leur proportion varie à des examens successifs entre 75-79 % (tableau A). Le temps de saignement varie entre trente-cinq à cinquante minutes, la coagulation est normale (sept à dix minutes), le caillot est irrétractile.

On pose à ce moment le diagnostic de leucémie aiguë, et l'on pense vaguement à une infection surajoutée, étant donné les antécédents (angines), l'allure infectieuse de la maladie et l'état septique que présentait la petite malade.

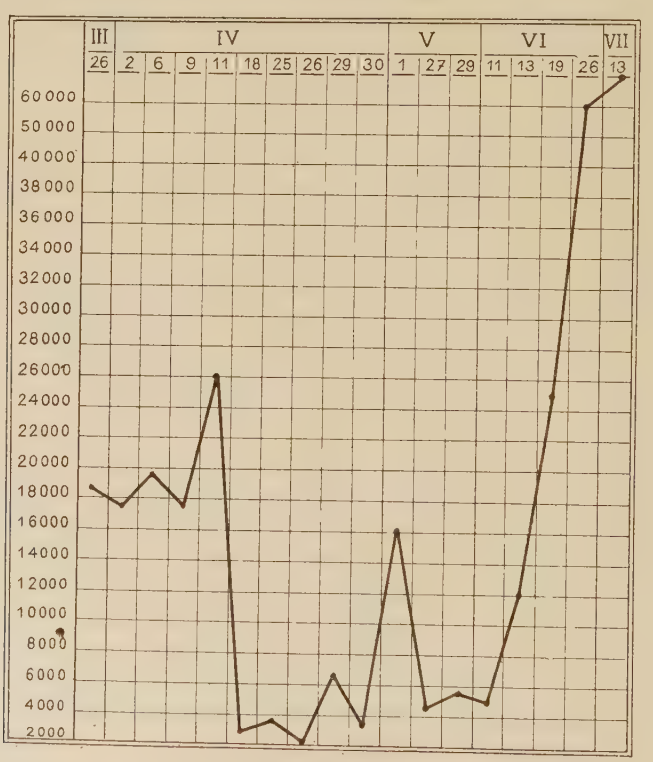
il	30 avril	13 mai	27 mai	4 juin	13 juin	19 juin	26 juin	13 juillet
	0,46	0,69	0,46	0,46	0,63	0,55	0,60	0,30
00	2.000.000	4.160.000	2.960.000	2.760.000	2.890.000	2.030.000	2.100.000	1.200.000
	0,98	0,84	0,80	0,84	1,20	1,30	1,40	1,50
00	3.400	16.400	4.200	5.200	12.000	25.000	60.400	62.000
	»	160.000	»	180.000	»	140.000	»	»
urs de la maladie								
	72,5	70.5	9	29,5	29,5	19	2	3
	7	3	10	5	13,5	15	»	»
	»	»	12	16	17	31,5	93	92,5
	11,5	9,5	53	42	33	27,5	1	2
	6,5	4	5	3	»	6	2	1,5
	1,5	1	2	4,5	4	»	2	1
	1	12	9	»	3	1	»	»
	»	»	»	»	»	»	»	»
	»	»	»	»	»	»	»	»
o	5 °/o	1 °/o	1 °/o	1 °/o	4 °/o	3 °/.	»	»
o	»	»	»	»	»	»	»	»

En effet, une hémoculture pratiquée le 31 mars nous donne *un streptocoque fortement hémolytique* pour les globules rouges du mouton, légèrement hémolytique pour les globules rouges de l'homme et du lapin, et produisant en présence de ces derniers une coloration *verdâtre*. Le même streptocoque fut isolé à cinq reprises pendant trois semaines. Son étude détaillée fera l'objet d'une autre note.

On institue immédiatement un traitement énergique d'immunisation antistreptococcique. L'enfant reçoit 660 centimètres cubes de sérum antistreptococcique, seize injections d'autovaccin antistreptococcique et six transfusions de sang de la mère, qui fut

vaccinée avec le streptocoque isolé par hémoculture, selon la conception des immuno-transfusions de Wright.

Pourtant, à partir du 18 avril, l'état général devient de plus en plus mauvais, à l'anémie profonde s'associant l'état septique. Le purpura est intense, la malade a des vomissements bilieux striés de sang, des epistaxis tellement abondants qu'ils nécessitent

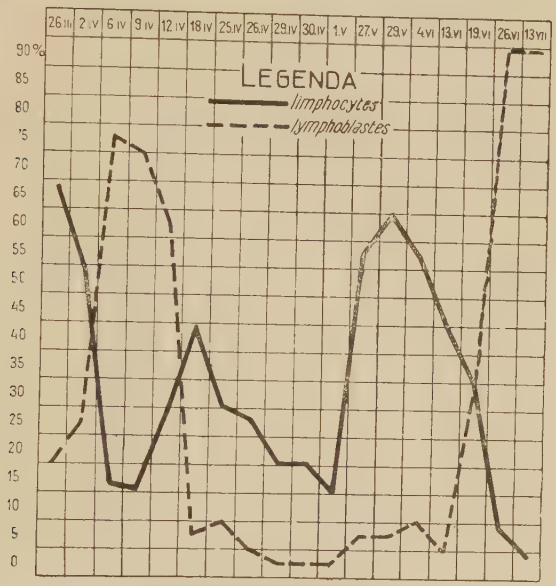


Courbes leucocytaires (I).

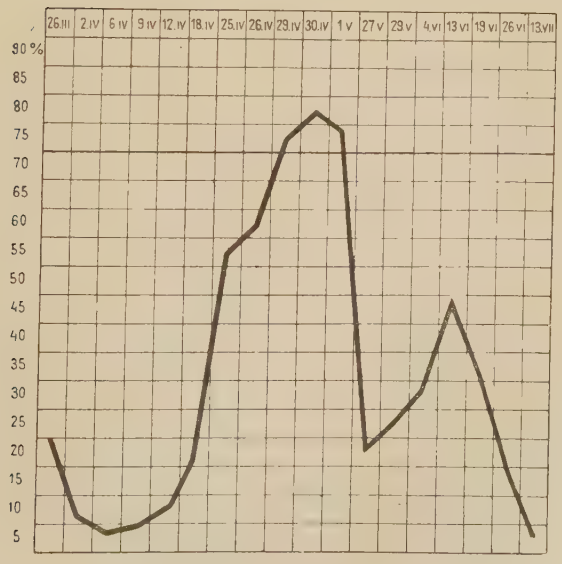
l'intervention d'un spécialiste, des hémorragies gingivales, une glossite hémorragique, des hémoptisies, et présente des phénomènes pseudo-crupaux.

Le 24 avril, la fièvre ne monte plus au-dessus de 38° et l'hémoculture, pour la première fois, est stérile. Il semble que l'infection a été vaincue, mais l'état général, loin de s'améliorer pour cela, devient désespéré. Le nombre des globules rouges tombe à 1.400.000 (tableau XIII) et à 720.000 le lendemain. La dyspnée

anémique est impressionnante : 80 respirations ; le pouls, 140-150, imperceptible ; les urines peu abondantes, riches en acide



Courbes leucocytaires (II).



Courbes leucocytaires (III).

urique. La malade est agonique. On a l'impression d'un processus pernicieux associé qui évolue. Il s'agit de toute probabilité non pas d'une anémie pernicieuse au sens absolu du mot, mais d'un épisode anémique et leucémique de la maladie. (Tableaux IV, V, VI.)

En désespoir de cause, nous reprenons les transfusions en changeant le donneur, car la mère, fatiguée et anémiée elle-même par les nombreuses prises de sang et les nuits de veille, ne repré-

Courbes leucocytaires (IV).

sentait plus, à notre avis, un donneur de premier ordre. On pratique des transfusions plus grandes : 200-300 centimètres cubes de sang, et nous assistons à une véritable résurrection. Le nombre des hématies commence à se relever, pour monter en deux semaines (26 avril jusqu'au 13 mai) de 720.000 à 4.160.000.

Les leucocytes montent aussi de 1600 à 16000.

La malade reçoit en dix jours 1 kil. 450 centimètres cubes de sang. L'état général s'améliore, la dyspnée, la diathèse hémorragique disparaissent, les couleurs reviennent et l'on assiste à l'une

de ces résurrections dont seuls les enfants peuvent nous donner l'exemple. (Voir courbes leucocytaires I, II, III, IV.)

La formule sanguine elle-même revient à la normale, les granulocytes atteignent 70-72 % et les cellules embryonnaires disparaissent totalement de la circulation pendant deux semaines (31 avril-13 mai). A ce moment, nous nous demandons si notre premier diagnostic de leucémie lymphatique a été juste, et s'il s'est agi d'une septicémie dans des conditions de virulence exceptionnelle et dont l'agent a agi électivement sur les organes hématopoïétiques, en réalisant à un moment donné le « Septischergranulozitenschwund » de Turk.

Mais, les jours suivants, l'anémie revient et de nouveau s'installe l'inversion du tableau sanguin.

Les hématies tombent en un mois de 4.160.000 à 1.140.000, tandis qu'apparaît une forte leucocytose qui atteint vers la fin de la maladie 60.000 par millimètre cube et qui est formée presque uniquement par des lymphoblastes : 93 % (tableau VII). Il n'y a plus aucune réaction myéloïque, les granulocytes ont presque complètement disparu de la circulation : 2 %.

La fièvre réapparaît, l'état général devient de nouveau mauvais. Les hémocultures restent toujours stériles. En même temps, apparaissent des adénopathies dans les régions sous-maxillaires, occipitales, axillaires, inguinales. Les ganglions sont durs et varient entre la grosseur d'un pois et celle d'une grosse noix. Le syndrome hémorragique s'installe de nouveau, l'enfant a des épistaxis, des vomissements sanguinolents, du mélæna. Les selles sont non seulement noires, mais l'hémorragie intestinale est tellement profuse, que les selles sont formées par de grands caillots sanguins.

L'anémie est impressionnante, la dyspnée permanente, le pouls petit, filiforme, 140-150. On reprend les transfusions à deux jours d'intervalle et, quoique les hémocultures répétées soient constamment stériles, on recommence l'auto-vaccination antistreptococcique. La malade présente chaque jour de nouvelles poussées hémorragiques, du mélæna et, dans la région cervicale et occipitale, les téguments sont distendus par de grandes masses ganglionnaires.

Le 5 juillet, à notre grand étonnement, nous constatons que les ganglions commencent à se ramollir. Ils diminuent de volume les jours suivants, pour disparaître complètement vers la fin. Ce fait a été déjà noté par A. Clerc, dans les leucémies lymphatiques compliquées de graves affections intercurrentes. C'est à ce

moment que le nombre de leucocytes, qui avait monté successivement de 4200, 5200, 12000, 25000 (tableau A), monte brusquement à 60.400 par millimètre cube, taux sous lequel il n'est plus descendu jusqu'à la fin.

Les hématies tombent à 1.200.000, les plaquettes à 140.000. Les transfusions ne sont plus utiles, et la malade succombe le 20 juillet avec des phénomènes d'anémie profonde.

La maladie a duré quatre mois.

On ne nous a pas permis de faire l'autopsie.

Il s'agit, dans ce cas, en toute probabilité, d'une leucémie aiguë associée avec un état septique de nature streptococcique et dont l'évolution clinique et hématologique a présenté quelques particularités intéressantes.

Les questions qui se posent, une fois de plus, à l'occasion de cette observation, c'est de savoir si l'infection streptococcique, qui a évolué simultanément avec le tableau hématologique de la leucémie aiguë, a été primitive ou secondaire. Quelle a été la parenté pathogénique entre la leucémie aiguë et la septicémie? Nous avons eu affaire à une leucémie aiguë qui a créé un état de réceptivité spéciale pour les infections ; ou bien, si nous recherchons les antécédents (angines répétées), l'infection streptococcique a précédé l'hyperplasie lymphatique, qui a été réalisée dans ce cas par l'action du streptocoque sur les organes hématopoïétiques.

Il est du plus grand intérêt, pour la recherche de la pathogénie de la leucémie aiguë, de préciser en premier lieu le syndrome au point de vue clinique et hématologique et d'exclure toute affection ressemblante.

Le diagnostic différentiel a été fait en première instance avec la maladie que Werner-Schultz a décrit en 1923 sous le nom d' « agranulocytose », Friedmann sous celui d' « angina agranulocytica », et Kazneeson comme « panmyelophtisie ». Cette affection, dont le début clinique est identique à celui de la leucémie aiguë, diffère par son évolution rapidement fatale, l'absence de l'anémie et de la diathèse hémorragique et la présence constante de lésions hépatiques (ictère).

Les mononucléoses infectieuses aiguës (Walton, Smith, Schench et Perry-Pepper) diffèrent par l'absence de l'anémie et des altérations du système érytropoïétique, et aussi par leur évolution, dénuée de toute gravité. Avec la leucémie lymphatique aiguë curable, ou la fièvre ganglionnaire décrite par Sprut et Ewans, affection curable, où, sauf la fièvre et les tuméfactions ganglionnaires, l'on ne trouve aucun autre symptôme commun à la leucémie

aiguë. Nous avons fait encore le diagnostic avec toutes les anémies et en premier lieu avec l'anémie aplastique, forme fatale d'anémie, décrite en 1888 par Ehrlich, mais où la diminution des leucocytes et des plaquettes est constante et où il n'y a que des leucocytes adultes.

Avec l'anémie pernicieuse de Biermer, qui évolue rarement avec fièvre et peut présenter parfois un épisode aigu avec diathèse hémorragique (les cas de Rivalier et Hartmann) ; la différence de la formule est fondamentale.

Avec l'anémie fébrile aiguë, syndrome individualisé en 1924 par Mac Intosch, maladie caractérisée par la même anémie profonde avec leucocytose, formée pourtant par des polynucléaires.

Avec l'anémie infectieuse de Edelmann, avec l'érythrophtysis progressive post-infectieuse (Bar), avec la leucanémie de Leube, entités non encore définies et qui jamais ne s'accompagnent d'une hyperplasie embryonnaire.

Et enfin le diagnostic a été particulièrement délicat pour savoir si nous avons affaire à une véritable leucémie aiguë ou bien avec l'une de ces formes de septicémies évoluant avec granulocytopénie.

Ces cas sont d'une importance doctrinale extrême, et leur étude nous édifiera peut-être sur la nature de la leucémie aiguë, maladie évidemment infectieuse et peut-être épidémique (Aubertin). Dans notre cas, si nous regardons la courbe de la température, nous devons reconnaître que la leucémie aiguë a évolué seule et indépendante jusqu'à un certain moment où s'ajoute la septicémie streptococcique. Nous ne pouvons croire que ce soit la septicémie qui a créé le tableau hématologique ; au moment où s'installent les symptômes cliniques de septicémie, le tableau leucémique était en pleine évolution. Aussi bien, nous sommes d'avis que la streptococie a été secondaire et favorisée par l'état d'anémie propre à la malade elle-même et par le manque des moyens de défense. L'état septique a tout au plus activé la multiplication préexistante des cellules embryonnaires et a aggravé peut-être la perte presque totale de la faculté de ces éléments de subir les transformations successives physiologiques de maturation. Au point de vue clinique, nous trouvons tous les caractères signalés par Gilbert et Weil: le début brutal, bruyant, avec l'allure infectieuse qui avait déterminé ces auteurs à faire l'observation que les leucémies aiguës « sentent l'infection à plein nez ». Nous trouvons dans les antécédents les phénomènes amygdaliens cités par

la majorité des auteurs (Gilbert et Weil, Hirschfeld, Schultze, Barasch, etc.).

La malade a présenté, en outre, des symptômes de dyscrasie sanguine qui s'identifie avec le syndrome individualisé par Emile Weil sous le nom d' « hémogénie ». En effet, pendant toute la durée de la maladie, les quatre symptômes cardinaux de l'hémogénie ont été constants :

1° Le nombre des plaquettes a été diminué dès le début de la maladie, variant entre 180.000 et 120.000. La disparition des plaquettes correspondait à celles des globules rouges. Il est intéressant de remarquer que leur diminution a toujours été en rapport avec le manque de réaction de la moelle ;

2° La coagulation a été normale, variant entre sept à dix minutes ;

3° Tandis que le temps de saignée atteignait, surtout pendant la période d'anémie, trente-cinq à cinquante minutes ;

4° Le caillot était irrétractile.

Mais ce qui individualisait cette affection et nous fait sans hésiter, malgré le manque d'autopsie, poser le diagnostic de leucémie aiguë, c'est l'étude hématologique du cas.

Comme l'affirme Jolly, « ce qui caractérise histologiquement les leucémies aiguës, c'est la prédominance dans le sang de formes indifférenciées ».

Dans notre cas, dès le premier moment nous avons vu que nous avions affaire à une leucémie lymphatique aiguë, car, au point de vue hématologique, il y avait tous les caractères.

La seule différence, c'est que la maladie a évolué, jusqu'à un certain moment, sous la forme leucopénique ou aplastique. Les cas de leucémie aiguë sans leucémie ne sont pourtant pas des exceptions, ils sont cités par : M. Fournier, Jeanselme, Weil, Lavenson, Hirschfeld, Ross, Rivet, Rosenthal. King a proposé même de dénommer les leucémies sans leucocytose, des leucémies aleucocytémiques.

La leucopénie est survenue, dans notre cas, avec l'état septique et elle traduisait probablement l'inhibition toxi-infectieuse de l'énergie plastique de la moelle, chez un individu dont la moelle subissait une réaction anormale.

L'anémie est le symptôme classique de la leucémie aiguë, et l'on a pu dire avec raison que cette affection attaque en même temps le système érythro et leucopoïétique (Weinberg). L'anémie a atteint, chez notre malade, des chiffres exceptionnellement bas, tandis que la leucocytose était presque normale. C'est un fait

assez connu que, dans la leucémie aiguë, le syndrome anémique peut prédominer, tandis que le sang ne présente encore aucun symptôme leucémique (cas de Walstein, Hirschfeld, Kormoczi, Hirschfeld et Alexander).

Au début de la maladie, l'anémie a évolué parallèlement avec l'inhibition de tout le système hématopoïétique, et ce n'est que vers la fin, dans la phase leucémique de la maladie, qu'il y a eu une dissociation, traduisant l'inhibition isolée du système érythropoïétique. Mais c'est surtout le changement morphologique du tableau sanguin avec la présence des cellules caractéristiques qui imposait le diagnostic de la maladie. Ce sont ces grandes cellules jeunes, à protoplasma hyalin, fortement basophile et ne possédant jamais de granulations. Leur noyau est grand, globuleux, leptochromatique, et possède une architecture chromatinienne extrêmement fine. Les faisceaux de basichromatine forment un réseau dont les mailles sont très riches en parachromatine. Le noyau possède toujours un à trois nucléoles excentriques, légèrement basophiles.

Cette cellule non différenciée n'est que la cellule souche, le lymphoïdocyte de Pappenheim, le lymphoblaste de Naegeli, l'hémocytoblaste de Ferrata. C'est la forme pathognomonique pour la leucémie aiguë et qui avait amené Pappenheim à considérer la leucémie aiguë comme une « Stammzellenleukämie ».

La présence de ces cellules dans le sang trahit un épuisement plastique de la moelle, phénomène qui survient dans les états où l'énergie plastique de réserve de la moelle est normale et où la réaction à l'infection septique prend un caractère formatif (Jedlicka).

A côté de ces cellules caractéristiques, nous trouvions d'autres cellules qui, par leur aspect, représentaient les mêmes éléments ayant souffert une maturation atypique : ce sont de grandes cellules à noyau arrondi ou ovalaire, présentant une encoche, ou bien une ou deux incisures profondes qui leur donnaient un aspect bi ou trilobulé, avec une légère tendance vers la « Riederform ».

De plus, en dehors des formes indifférenciées, surtout à la période de début, nous trouvions des cellules adultes, différenciées (des lymphocytes), qui nous ont aidé à affirmer la nature lymphoïde de la leucémie.

Pendant toute la durée de la maladie, il est intéressant de remarquer la grande proportion des formes présentant des altérations dégénératives. Ces phénomènes de dégénérescence se traduisaient par les différentes étapes de picnose nucléaire et la vacuo-

lisation protoplasmique. Les altérations du noyau étaient non moins fréquentes : la dégénérescence nucléaire jusqu'à la kariolyse et la cariorexie.

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Leblanc : « Deux cas de leucémie aiguë. » (*Arch. Mal. cœur*, 1918, 289.)

Acuna : « La leucémie aiguë chez les enfants. » (*Arch. Mal. des enfants*, 1906.)

Aubertin et Grellety-Bosviel : « Contribution à l'étude de la leucémie aiguë. » (*Arch. Mal. cœur*, 1923, 696.)

Aubertin : « Le diagnostic clinique de la leucémie aiguë. » (*Journ. Méd. français*, 1916, 410.)

Bacaloglu : « Leucemiile acute. » (*Spitalul* 1925, 295 ; *Clinici Medicale*, Jassy, 1929.)

Baboneix et Tixier : « La leucémie chez le nourrisson. » (*Arch. Mal. des enfants*, 1909.)

Benjamin und Gott : « Zur Frage der akuten Leukämie. » (*Folia haematol.* [*Zentral. O.*], 1908, VI, 152.)

Baar (H.) : « Progressive postinfektiöse Erythrophtisie. » (*Folia haematol.*, 1928, XXXV, 111.)

Barchasch : « Zur Klinik der akuten und chronischen Leukämien. » (*Folia haemat.*, 1928, XXXV, 229.)

Basch (M.) : « Atypische Reaktionen des leukopoetischen Systems. » (*Folia haemat.* [*Arch.*], 1925, XXXI, 191.)

Broussolle : « Le diagnostic histologique de la leucémie aiguë. » (*Journ. Méd. français*, 1922, 421.)

Baltzer : « Beitrag zur Kenntnis der Agranulocytose. » (*Wirchov's Arch.*, 1926, 262, 681.)

Cattan (R.) et Laur : « Sur la présence d'hématies nucléées dans le sang au cours des endocardites à streptocoques. » (*Le Sang*, 1929, 161.)

Chevalier (P.) : « La maladie de Werner Schultz. » (*Le Sang*, 1929, 317.)

Citron (J.) : « Ueber akute Leukämie. » (*Deut. med. Woch.*, 1914, 629.)

Clerc (A.) : « Leucocytoses, leucémies. » (*Nouveau Traité de Méd.* Roger-Widal-Teissier, fasc. IX, 253, 297.)

Comby : « Lymphocytose infantile. » (*Arch. Mal. des enfants*, 1909.)

Dohrer und Pappenheim : « Ein weiteres Fall von akuten Mikrolymph. leuk. » (*Folia haemat.* [*Arch.*], 1913, XVI, 145.)

Esbach et Bauer : « Leucémie aiguë à lymphocytes. » (*Arch. Mal. cœur*, 1909, 338.)

Eppenstein : « Akute leukämie und Streptokokkensepsie. » (*Deutsch. med. Woch.*, 1907, 1984.)

Ehrmann und Preuss : « Ueber Leukopenie und Schwund der Granulocyten bei Sepsis. » (*Klin. Woch.*, 1925, 267.)

Erb (W.) : « Septische Erkrankungen und akute Leukämie. » (*Deutsche med. Woch.*, 1907, 833.)

Ellerman (V.) : « Zwei Fälle von akuter Leukämie. » (*Folia haemat.* [*Arch.*], 1924, XXX, 1.)

Hirschfeld : « Ueber akute Leukämie. » (*Folia haemat.* [*Zentral. O.*], 1907, IX, 202.)

Homma (H.) : « Ein Beitrag zur Frage der akuten Leukämie. » (*Folia haemat.* [*Arch.*], 1925, 218.)

Hirschfeld und Dunner : « Zur Differentialdiagnose zwischen Sepsis und akuter Leukämie. » (*Berl. Klin. Woch.*, 1915, 9.)

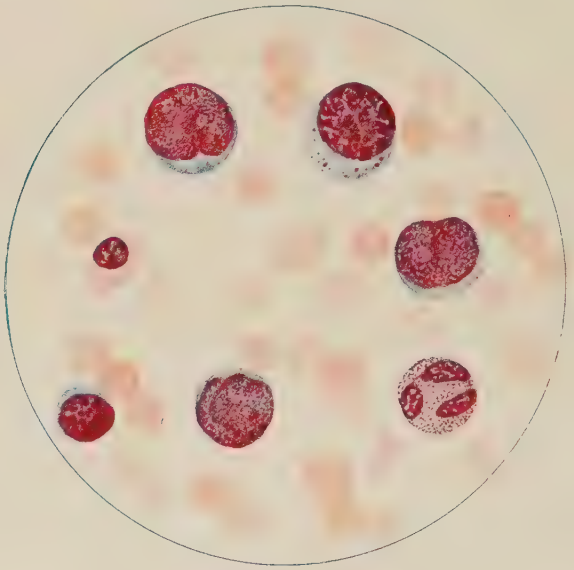


Tableau d'ensemble.
Premier tableau. — 26. III. 1929.

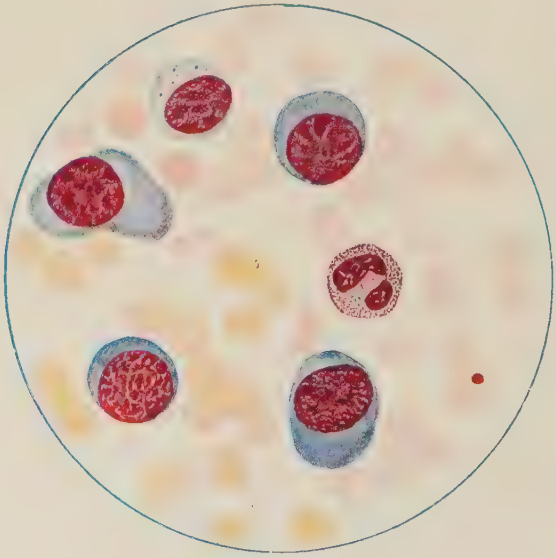
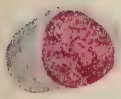
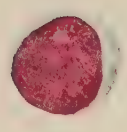
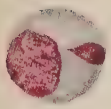


Tableau d'ensemble.
Troïsième tableau. — 18. IV. 1929.



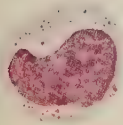


Lymphoblastes : 22 °/₀

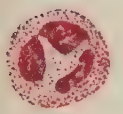


Lymphocytes : 50.5 °/₀

Petits Lymphocytes : 3 °/₀



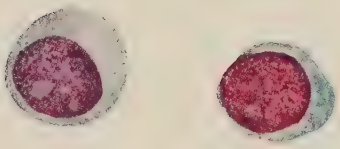
Monocytes : 1.5 °/₀



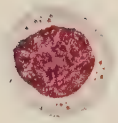
Polynucléaires neutrophiles : 2.3 °/₀

Premier tableau 26. III. 1929.

ARCHIVES ROUMAINES
Tome III, N° 1, 1930.

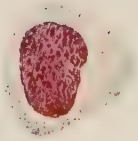


Lymphoblastes : 79 °/₀



Lymphocytes : 12.5 °/₀

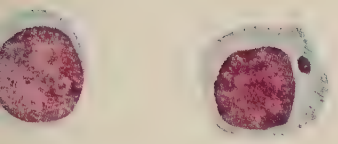
Cellules de Türck : 1 °/₀



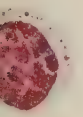
Monocytes : 1 °/₀

Granulocytes : 6.5 °/₀

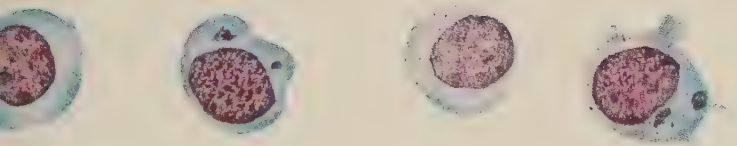
Deuxième tableau. — 6. IV. 1929.



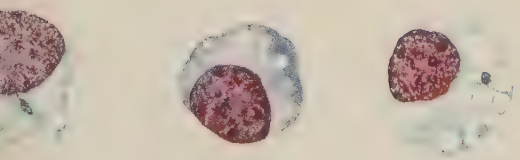
Lymphoblastes : 7.5 °/₀



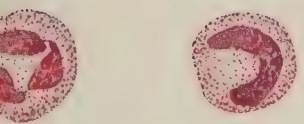
Lymphocytes : 38.5 °/₀



Cellules de Türck : 35 °/₀



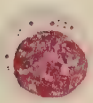
Cellules de Türck atypiques : 5 °/₀



Granulocytes : 14 °/₀

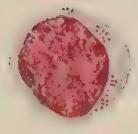
Troisième tableau. — 18. IV. 1929.

Lymphoblastes : 5 °/₀

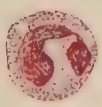


Lymphocytes : 20 °/₀

Petits lymphocytes : 6 °/₀



Cellules de Türck : 7 °/₀



Polynucléaires
neutrophiles : 50.5 °/₀

Métamyélocytes : 11.5 °/₀

Quatrième tableau. — 26. IV. 1929.
Étape anémique.

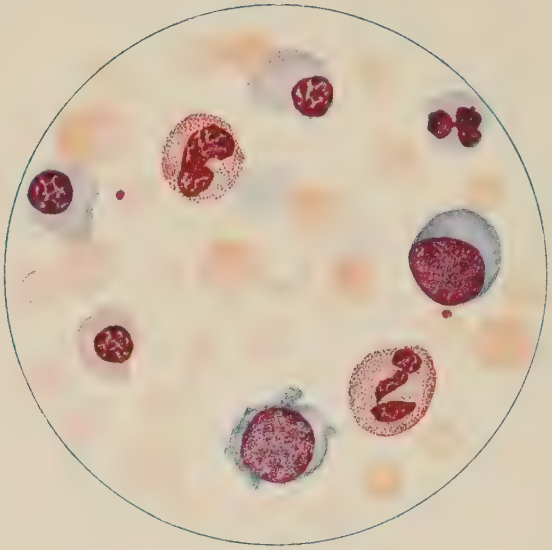


Tableau d'ensemble.
Cinquième tableau. — 26. IV. 1929.

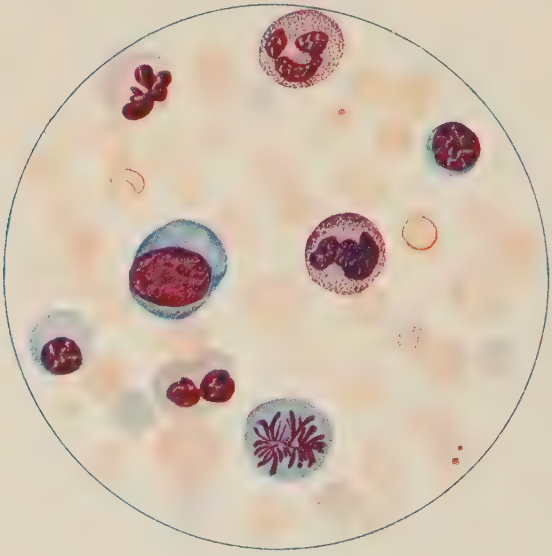
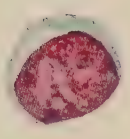
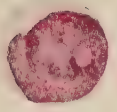
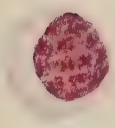


Tableau d'ensemble.
Sixième tableau. — 29. IV. 1929.

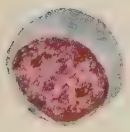
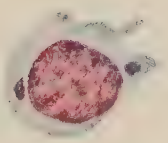



Lymphoblastes : 93 °/₀

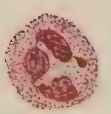


Lymphocytes : 2 °/₀

Petits lymphocytes : 1 °/₀

Cellules de Türck : 2 °/₀



Granulocytes : 2 °/₀

Tableau final. — 13. VII. 1929.

Ionescu (V.-T.) : « Anémie pernicieuse gravidique compliquée de septicémie sous-aiguë à str. viridans. » (*Revue d'Obst.*, Bucarest, 1927.)
Jedlicka (V.) : « Contribution à l'étude de la relation pathogénique entre la leucémie myél. chronique et la leucémie aiguë. » (*Strass. Medical*, 1926, I, 264.)
Jedlicka : (V.) : « Formules hématologiques anormales au cours des septicémies, etc. » (*Le Sang*, 1928, II, 10.)
Jolly : *Traité technique d'Hématologie*, Paris, 1923, Maloine, éd.
Krjukow : « Ueber einen Fall von akuter Mikrolyphoidozytenleukämie. » (*Folia haemat.* [*Arch.*], 1913, XV, 328.)
Koehler (G.) : « Aleucie und Agranulocytose. » (*Deutsch. arch. f. Klin. Med.*, 1927, 155.)
Lowell-Guland : « Les difficultés de diagnostic de la leucémie. » (*Strassbourg Méd.*, 1926, I, 258.)
Laederich, Debré et Gastinel : « Etude d'un cas de leucémie aiguë. » (*Arch. Mal. cœur*, 1912, 497.)
Lereboulet et Boulanger-Pilet : « La leucémie aiguë chez l'enfant. » (*Paris Méd.*, 1923, XLIX, 357.)
Licht und Hartmann : « Zur Frage der Agranulocytose. » (*Deutsch. med. Woch.*, 1925, 1518.)
Marchet (A.) et Rieux (J.) : « Un cas de leucémie aiguë du type myéloïde. » (*Arch. Mal. du cœur*, 1913, 574.)
Nanta (A.) : « Le rôle de la tuberculose dans l'étiologie de la leucémie myéloïde. » (*Arch. Mal. cœur*, 1913, 38.)
Nobécourt-Géraud et Richet fils : « Syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernicieuse aiguë et la leucémie aiguë. » (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1918, 650.)
Petresco (M.), Visineanu et Nicolescu (E.) : « Sur un nouveau cas de leucémie lymphatique aiguë. » (*Bull. Soc. méd. des Hôp.*, Bucarest, 1929, 121.)
Paisseau et Alcheck : « Un cas de leucémie aiguë aplastique à cellules indifférenciées. » (*Soc. méd. Hôp. de Paris*, 1921, 1424.)
Parovlek : « Septicémie agranulomyéloblastique. » (*Arch. Mal. cœur*, 1927, 648.)
Radoslav (C.) et Petrescu (M.) : « Contribution à l'étude de la leucémie lymphatique aiguë. » (*Spitalul*, 1929, 55.)
Roth (O.) : « Perniziosa ähnlicje anämie im Kindesalter. » (*Folia haemat.*, 1928, XXXV, 256.)
Rivalier et Hartmann : « Trois cas de leucémie aiguë. » (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1923, 564.)
Rieux : *Traité d'Hématologie clinique*, Paris, 1926, G. D.
Sabrazès et Bonnel : « Inclusions d'origine nucléaire. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, 949.)
Schefer (R.) : « Zur Differential diagnose des Agranulocytose. » (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1926, B. 151, 191.)
Schultz : « Neuere Erfahrungen ueber Agranulocytose. » (*Münch. med. Woch.*, 1928, II, 1667.)
Turk : « Septische Erkrankungen bei Verkünnerung des Granulozytensystems. » (*Wien. klin. Woch.*, 1907, 157.)
Walton Smith : « Mononucléoses infect. aiguës ref. » (*Le Sang*, 1927, 169.)
Widmann : « Un cas d'admolymphoïdite aiguë. » (*Le Sang*, 1929, 179.)

RECHERCHES SUR L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DE LA PLASMOCHIN PURE DANS LE PALUDISME

par

M. CIUCA, G. IRIMESCO, Léon BALLIF, M. FRANKE, N. CONSTANTINESCO, M. VIERU

(Essais faits dans les hôpitaux Izolarea, l'Hôpital militaire et Socola, a Jassy)

Les études faites sur le paludisme dans les dernières dix années, et en particulier les larges investigations épidémiologiques entreprises par la Commission du paludisme de la Société des Nations, ont démontré jusqu'à l'évidence l'insuffisance de nos moyens de lutte et en particulier celle de la quinine, remède spécifique de cette maladie.

La quantité totale de quinine à la disposition des malariques est, en moyenne, de 600.000 kilogrammes par an pour tous les paludéens du monde entier. Cette quantité de quinine représente un traitement complet pour 20 millions de malades (à raison de 30 grammes par malade), tandis que la quantité nécessaire aux paludéens de l'Afrique et de l'Inde représenterait une quantité au moins dix fois plus grande. L'insuffisance quantitative de la quinine, la cherté de ce médicament, d'une part, les difficultés financières de beaucoup de pays malariques, aggravées encore par les problèmes que suscite la lutte contre les maladies contagieuses et contre les maladies sociales, d'autre part, rendent vain tout effort tendant à opposer une barrière à ce mal.

Ceci, en peu de mots, pour expliquer les efforts faits par les hommes de laboratoire pour trouver des remèdes moins chers et, si possible, plus efficaces en vue de la lutte antipaludéenne.

On ne saura jamais combien de temps et d'efforts ont mis les savants pour chercher une préparation synthétique possédant les mêmes vertus antipaludéennes que la quinine ou les alcaloïdes secondaires de l'écorce de Cinchona.

La préparation de la plasmochin par Schuleman, Schönhöfer

et Wingler, *sans avoir résolu le problème*, représente une étape importante dans la lutte antimalarique.

La plasmochin est un produit synthétique (N-diéthyl-amino-isopentyl-8-amino-6-métoxyquinoleine) qui, d'après Hörlein, aurait des liens génétiques importants avec la quinine. Eichholtz a établi la dose limite toxique de ce médicament pour les différents animaux. Si la dose toxique varie d'après l'animal en expérience, les phénomènes qui précèdent la mort sont à peu près les mêmes : forte dyspnée, asphyxie, troubles du rythme cardiaque, bradycardie et arythmie, et même une sorte d'activité convulsive accompagnant la formation de la méthémoglobine. Nous rappelons ces données pharmaco-dynamiques, qui ont été constatées d'ailleurs par de nombreux cliniciens au cours du traitement avec cette substance. Les premiers essais thérapeutiques, faits par Roehl sur des oiseaux contaminés avec le proteosoma et sur des malariques en Espagne et en Italie par Sioli, ont établi *l'action parasiticide de cette substance*, qui s'exerce en particulier *sur les croissants* de « Laverania », si résistants aux traitements par la quinine. Il n'y a pas de pays malarique qui n'ait apporté une collaboration expérimentale à l'étude de ce remède qui promettait, d'après les premières recherches, la stérilisation des réservoirs de virus de Laverania.

Sioli, Mühlens, Roehl, Mühlens et Fischer, Schulemann et Memmi, Radojicic, Sliwenski, Ojocic et Stambuck, Polychroniadès, Manoloff, Chereffeddin, Fischer et Weise, Mollow, Markoff et Orachovatz, Cordes, Benedeto de Luca, Hulshof, Manson, Bahr, Low, Ottolengi et Brotzu, Froilano de Mello, Bras de Sa et Marian d'Abreu, Green, D. Kongo, Antonelli, Freiman Mark, etc., etc., ont apporté une large contribution à l'étude de la plasmochin et de la plasmochin composée. En étudiant leurs travaux, on peut facilement se rendre compte, d'une part, de *l'action gamétocide sur les croissants de la « tropica » en particulier, d'autre part de la toxicité de cette substance*, même dans les doses thérapeutiques recommandées par les expérimentateurs. Il n'y a pas de clinicien qui ait essayé la plasmochin sans avoir constaté plus ou moins fréquemment des *troubles toxiques* d'intensité variable, évoluant d'une simple cyanose qui n'inquiète pas également tous les chercheurs, jusqu'à des troubles du rythme cardiaque accompagnés parfois de troubles gastro-intestinaux, d'ictère, méthémoglobinhémie suivie de méthémoglobinurie, etc., etc, De rares accidents mortels signalés par quelques cliniciens pen-

dant le traitement montraient entre autres: une dégénérescence jaune du foie, des suffusions sanguines sur la muqueuse du tube digestif, ainsi que des lésions d'une infection associée. Cordes, Mallore, Baerman, Smith, Eiselsberg, Kligler et Reither, Sinton et Bird, Walravens, Walcke et Bequaert, Brosins, Hulshof, Namikawa, Menck, Manai, etc., etc., signalent des troubles toxiques de différents grades. Le contraste entre l'action destructrice sur les gamétocytes de P. praecox, et l'action thérapeutique moins évidente contre les trophozoïtes d'une part, les troubles toxiques, d'autre part, ont d'ailleurs vite décidé les hommes de laboratoire et les cliniciens de combiner l'action thérapeutique d'une dose sous-toxique de plasmochin avec une dose de quinine de 0,50 à 0,75 par jour pour un adulte. Dans le travail tout récent de Richard Green (1929), nous trouvons un admirable résumé des opinions de tous les chercheurs sur l'action thérapeutique de la plasmochin :

« Tout aussi efficace que la quinine dans le traitement de la tierce bénigne et de la quarte, la plasmochin a une moindre action sur les trophozoïtes de tropica, contrastant avec une forte action destructrice sur les semi-lunes. »

Son action gamétocide est contrebalancée par son prix élevé et par sa toxicité qui demande une surveillance médicale pendant toute la durée du traitement. Si les essais de Richard Green, sur plus de 700 cas de porteurs de croissants, confirment les vertus gamétocides de cette substance dans les cas de tropica, l'auteur n'hésite pas à recommander *d'ajouter la quinine à la plasmochin.* La quinine aurait, d'après Eichholtz, une action neutralisante sur les effets toxiques de la plasmochin.

Dans les rapports annuels de la *United Fruit Company* (quinzième et seizième), nous trouvons une série entière de faits expérimentaux qui complètent nos connaissances sur la plasmochin. Les recherches faites dans les hôpitaux de la Compagnie confirment l'action gamétocide de la substance, ainsi que la nécessité d'un traitement mixte avec de la quinine pour diminuer le nombre des récidives. Whitaker, Cordes, Phelps, Walter Menck, signalent d'ailleurs, comme les auteurs cités auparavant, des accidents toxiques dus à cette substance, et son action préventive assez réduite contre les récidives si l'on n'ajoute pas de la quinine dans le traitement des différents cas de « Laverania », sous les tropiques en particulier. Si une dose journalière de 0.04 à 0.06 de plasmochin pure ne suffit pas pour obtenir la guérison (à Haïti),

une quantité quotidienne de 0.02 de plasmochin + 1 gr. 2 à 1 gr. 8 de quinine donne, d'après Deeks, une guérison rapide.

Un résumé de toutes les recherches conclut à l'efficacité de la *plasmochin composée* et reconnaît à la plasmochin les qualités d'un excellent adjuvant dans le traitement qui pourrait adjoindre à l'action gamétocide de la plasmochin l'action thérapeutique de la quinine contre les trophozoïtes. On peut obtenir de cette manière cette baisse impressionnante des récidives dans la tropica après un traitement composé, de 42 à 54 % à 2-3 %. Il faut ajouter que la toxicité de la plasmochin ne permet pas aux différents auteurs de dépasser une dose journalière de 0,06.

Un dernier mémoire de Barber, L.-A. Kamp et Newman apporte une contribution expérimentale très importante sur l'action gamétocide de la plasmochin. Le contrôle du pouvoir infectant des gamétocytes sur des moustiques montre (5 cas) une action inhibitrice très rapide de cette substance sur l'évolution du parasite. Une dose de 0,02 de plasmochin après deux à trois jours de traitement par la quinine (1 gr. 2 à 1 gr. 8) ne permet plus l'infection de l'anophèle onze et vingt-quatre heures après l'ingestion du médicament. Une dose de 0,005 de plasmochin, qui fait parfois augmenter le nombre des croissants dans la circulation, empêche cependant l'infection du moustique; d'où l'indication de l'auteur que le contrôle de l'action gamétocide soit fait non pas par examen morphologique, mais seulement par l'infection de l'insecte transmetteur.

Les recherches de De Buen ont montré une diminution très importante des récidives à la suite d'un traitement alternatif de quinine et de plasmochin. Sinton, Smith et Poltinger, en constatant à la suite d'un traitement journalier de 1 gr. 25 de quinine + 0 gr. 08 de plasmochin des phénomènes toxiques, ont diminué la dose de plasmochin jusqu'à 0,04. Le traitement quinine et plasmochin s'est montré plus efficace que la quinine simple. Les auteurs ont constaté cependant des troubles toxiques, même avec une dose de 0 gr. 04 de plasmochin, alors que le malade prenait également de la quinine. Les accidents de toxémie se traduisent par cyanose, troubles gastro-intestinaux précédés par des douleurs abdominales, diarrhée, ictère, albuminurie avec hémoglobinurie, somnolence, photophobie, collapse cardiaque, dépression psychique, etc., etc. Les conclusions des auteurs sont que le traitement avec plasmochin et quinine est le plus effectif, que la dose minimum journalière de quinine ne doit pas être inférieure à

1 gr. 25 sans dépasser une dose maxima de 0,04 de plasmochin, qu'on doit d'ailleurs supprimer dès que les troubles toxiques apparaissent.

Un résumé critique des recherches faites sur cette plasmochin jusqu'à présent montre :

— les qualités gamétocides de cette substance,

— une toxicité particulière qui limite, d'une part, les doses à utiliser et demande, d'autre part, une surveillance médicale,

— la nécessité absolue d'utiliser toujours une dose-limite très réduite de plasmochin *combinée avec la dose thérapeutique de quinine,*

— l'insuffisance d'un examen morphologique pour nous rendre compte de l'efficacité de cette substance.

***

Saisis d'une demande du ministère de la Santé de Roumanie d'essayer la plasmochin, nous avons expérimenté, au cours des années 1927-1928, cette substance, mise à notre disposition par le représentant de la maison Bayer en Roumanie. Dans le but de nous rendre compte de l'innocuité et de la valeur thérapeutique de ce médicament, nous avons utilisé dans nos recherches la plasmochin pure (sans quinine).

Méthode de traitement. — Nous avons administré cette substance seulement à des malades hospitalisés. En général, les doses administrées ne dépassaient pas 0,06 à 0,08 de substance par jour pour un adulte.

Un examen complet du sang avant le traitement et un examen quotidien au cours du traitement nous permettaient de nous rendre compte autant de la valeur thérapeutique de cette substance que des lésions provoquées par cette substance.

L'observation clinique des malades était complétée par un examen journalier du cœur et de la tension artérielle en particulier.

Dès l'apparition des accidents toxiques, on supprimait la plasmochin.

De cette manière, *cent neuf cas d'infection naturelle et six cas d'infection expérimentale (cinq tierces et une quarte) ont été traités;* ces six derniers cas ont permis de déterminer en même temps la dose-limite supérieure qu'on peut administrer à un malade.

Les cent neuf cas d'infection naturelle comportaient *soixante-douze cas de Laverania, cinq cas de quartana, vingt-huit cas de tertiana et quatre cas d'infections mixtes.* Un schéma complet du traitement comportait : sept jours de traitement, sept jours de repos, trois jours de traitement, quatre jours de repos, répétés quatre fois.

La durée de traitement, très variable, était le plus souvent déterminée par la tolérance du malade et l'apparition des accidents toxiques. Dès que le malade présentait des troubles toxiques, on était obligé de cesser le traitement.

Accidents toxiques. — 60,3 % *de nos malades* ont présenté des accidents toxiques d'intensité variable qui nous ont déterminés à interrompre le traitement par la plasmochin. Parmi ces troubles, la cyanose des muqueuses et la fatigue progressive du malade ne faisaient jamais défaut; cette cyanose était accompagnée d'autres troubles qui se manifestaient, par ordre de fréquence, par une forte asthénie, sensation de fatigue, transpirations abondantes, troubles du rythme cardiaque avec extrasystoles accompagnés de sensation de vertige et tendance aux lipothymies; dans deux cas, nous avons assisté à une vraie syncope quelques heures après l'administration de la première dose de médicament. Dans onze cas, le pouls devenait bradycardique après quatre ou cinq jours de traitement. La baisse de la pression artérielle s'accompagnait dans un nombre réduit de cas d'un véritable asynchronisme valvulaire. Dans deux cas, nous avons constaté une vraie dissociation auriculo-ventriculaire.

Nous n'avons observé des *troubles intestinaux que dans quatre cas ;* dans un de ces cas, — une vieille femme de cinquante-cinq ans, — ces troubles ont commencé une demi-heure après l'ingestion d'une seule pastille de plasmochin, se traduisant par des phénomènes dysentériformes très aigus : incontinence de matières, ténesmes violents. Ces troubles ont disparu quarante-huit heures après avoir supprimé le médicament. Le mari de cette femme, plus âgé de cinq ans, a pu continuer le traitement encore trois jours.

Dans 13 % des cas traités, nous avons été obligés d'interrompre le traitement par la plasmochin *dès le premier jour.* Nous n'avons, par contre, observé aucun symptôme d'irritation rénale ni d'hémoglobinurie.

L'examen morphologique du sang nous donne en partie une explication des phénomènes de cyanose : il existe dans tous nos

cas traités *une forte destruction des globules rouges* qui va en augmentant avec la durée du traitement.

Cette déglobulisation domine le tableau des lésions du sang et nous montre un aspect tout à fait différent de celui qu'on constate pendant le traitement quininique, où l'on assiste à une reconstitution du sang.

A la suite du traitement par la plasmochin, plus de 15 % des globules rouges d'un champ microscopique sont pâles, œdématiés, à bords déchiquetés. Une *anisochromie* accompagne la poïkilocytose qui ne manque jamais dans les cas traités. La résistance globulaire n'est pas modifiée : le taux de l'hémoglobine est diminué de 10 à 30 % si l'on fait la correction colorimétrique ; la présence de la méthémoglobine dans les cas avec cyanose entraîne des erreurs d'interprétation. Dans les neutrophiles, on constate la présence des granulations toxiques décrites par Naegeli.

Habituellement, c'est l'état général du malade qui frappe l'œil du clinicien : l'asthénie progressive du malade le tient cloué au lit, couvert parfois de transpirations malodorantes qui impressionnent le malade. C'est un état qui contraste avec la sensation de bien-être d'un malade soumis au traitement par la quinine. Tous ces troubles échappent au médecin quand on administre le médicament à des malades non hospitalisés. Ces inconvénients n'échappent cependant pas à une partie des malades, qui refusent parfois le médicament et demandent de la quinine. « Les lésions du sang provoquées par la plasmochin d'une part, les troubles du rythme cardiaque et les accidents toxiques d'autre part, nous obligent à observer une grande prudence dans l'utilisation de cette substance », malgré ses avantages gamétocides.

Action parasiticide de la plasmochin simple. — Nous avons cherché à nous rendre compte tout d'abord de l'action thérapeutique immédiate sur les différentes formes schizogoniques du parasite.

La disparition de la fièvre, ainsi que la disparition des formes schizogoniques, ont lieu dans la même période de temps ou vingt-quatre heures plus tard que leur disparition chez des malades traités par la quinine (1 gramme par jour pour 70 kilos de poids d'homme). Dans les premiers quatre jours de traitement, on ne peut pas constater de différence constante entre la disparition des gamétocytes et celle des schizontes. Dans les cas de Laverania porteurs de trophozoïtes et de gamétocytes, les parasites disparaissent presque en même temps après trois

à quatre jours de traitement; les trophozoïtes réapparaissaient parfois au cours du traitement même.

Dans les cas d'infection naturelle (aiguë ou chronique), *33 % ont présenté dans les sept mois qui suivaient ce traitement des récidives après des périodes de traitement variant de deux à quarante-deux jours.* En général, les trois types de parasites se comportent presque de la même manière au point de vue de l'apparition des récidives.

Par rapport aux cas de paludisme expérimental traités avec de fortes doses de plasmochin et maintenus en observation depuis trois ans, nous devons signaler également les particularités suivantes : Dans l'hôpital d'aliénés de Socola, où l'on applique sur une grande échelle la malariathérapie chez les paralytiques généraux, nous avons constaté dans trois cas traités par la plasmochin *une résistance tout à fait particulière du parasite* à des doses de plasmochin suffisamment fortes pour provoquer des accidents toxiques, insuffisantes cependant pour empêcher les récidives. L'histoire clinique de ces cas est d'autant plus intéressante que ces malades ont été soumis à un contrôle des plus sévères :

Le malade S. D..., paralytique général, inoculé avec une souche de *tertiana,* reçoit après son sixième accès (il était excessivement parasité) 0,32 centigramme de plasmochin réparti sur quatre jours; il ne se débarrasse de ses parasites que sept jours après l'administration de la dernière dose. Les parasites réapparaissent dans le sang pendant la reprise du traitement même (0,72 centigramme en six jours). Le malade quitte l'hôpital un mois après, non guéri de son infection; il avait reçu 1 gr. 04 de plasmochin en l'espace de deux mois.

Le malade G. B..., inoculé avec le sang du premier malade, ne se débarrasse de ses parasites qu'après un traitement intensif de quatre jours (0,48 centigramme). A ce moment, nous avons été obligés de cesser le traitement à cause des troubles toxiques.

Le malade R... ne se débarrasse de ses parasites qu'après une dose totale de 0,54 centigramme administrée en sept jours. Ces deux derniers cas n'ont pas présenté de récidives au cours du printemps 1929.

Dans trois cas à triple infection (tertiana, quarte et tropica), nous avons également constaté une résistance particulière des parasites à de fortes doses de plasmochin, qui d'ailleurs avaient provoqué des accidents toxiques. *Le malade Iz. P. G...* (infection mixte-quarte et tropica) garde ses croissants et les gamétocytes de

quarte après l'administration de *0,72 centigramme de plasmochin;* le médicament a été administré en deux périodes de temps, de six à sept jours.

Le sang du malade J... conserve encore des croissants après l'administration de 0,60 centigramme de plasmochin.

Le malade Buc... ne se débarrasse de ses croissants qu'après 1 gr. 50 de substance.

Dans les cas de quarte, infection naturelle ou expérimentale (premier passage), la disparition des formes schizogoniques et des gamétocytes a lieu en même temps du troisième au quatrième jour de traitement, avec un retard de vingt-quatre heures en comparaison avec les malades atteints de quarte traités par la quinine ou le quinetum.

Sur dix cas de tropica, forme aiguë (paludisme primaire), qui ont reçu une période complète de traitement de six semaines (une quantité totale de 1 gr. 14 de substance), *trois ont présenté des récidives pendant le traitement même ou quelques semaines après.* Dans tous ces cas, la réapparition des croissants était précédée de six à sept jours par celle des trophozoïtes. Ce fait confirme une fois de plus la nécessité d'un traitement mixte (plasmochin et quinine). Ces observations montrent, d'autre part, le manque d'action inhibitrice sur la formation des gamétocytes dès qu'une nouvelle génération de trophozoïtes se développe et évolue dans l'organisme.

L'observation d'un nombre égal de récidives ne permet aucune différenciation de sensibilité des parasites vis-à-vis de cette substance. Le pourcentage de récidives parmi les cas a été de 28 % au cours même du traitement ou quelques semaines après. Les observations cliniques des malades *A...* et *D...* (récidives) et celle de *Sar...* (forme primaire de tropica) confirment les faits relatés ci-dessus.

CONCLUSIONS

La *plasmochin pure,* que nous avons essayée, ne présente pas suffisamment d'avantages réels dans le traitement du malade pour être utilisée toute seule; cette substance ne peut pas remplacer la quinine.

Les accidents toxiques provoqués par cette substance ne permettent dans aucun cas de dépasser une dose-limite journalière de 0,04 à 0,06 pour 70 kilogrammes de poids.

Parmi les paralytiques généraux soumis à la malariathérapie

et traités ensuite avec de la plasmochin, nous avons rencontré des cas où les parasites présentaient une grande résistance à cette substance, malgré les doses toxiques utilisées. Nous avons constaté également des récidives de tropica pendant le traitement même.

Ce sont les infections mixtes qui sont particulièrement résistantes à la plasmochin pure.

Il y a donc tout avantage — et la littérature médicale de la question le prouve suffisamment — à utiliser dans le traitement du paludisme la plasmochin composée, qui réunit les qualités thérapeutiques de la quinine et l'action gamétocide de la plasmochin.

De toute façon, ce traitement ne peut être administré qu'aux malades hospitalisés sous une surveillance médicale directe, des troubles toxiques étant signalés parfois avec des doses de 0 gr. 02 à 0 gr. 04 de plasmochin combinée avec la quinine.

Nous ne sommes pas d'avis de confier cette substance directement aux malades ou au personnel auxiliaire, comme il est de coutume dans la lutte antimalarique.

SUR CERTAINES CAUSES POSSIBLES D'ERREUR DANS LES INDICATIONS FOURNIES PAR LES RÉACTIONS BIOLOGIQUES DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

par

C. GORESCO et C. POPESCO

Dans notre service des maladies contagieuses à l'hôpital militaire « Regina Elisabeta » de Bucarest, au cours de l'année dernière, nous avons eu l'occasion d'observer une série de malades pour lesquels l'examen du liquide céphalo-rachidien indiquait une méningite syphilitique, alors que l'évolution ultérieure de la maladie a nettement infirmé ce diagnostic.

Nous croyons intéressant d'attirer l'attention sur ces cas et de contribuer, par suite, à éviter des erreurs de diagnostic.

Voici le résumé des observations faites sur ces malades :

I. — Le soldat Gh. G..., entre dans notre service le 5 novembre 1928, au soir, avec le diagnostic : suspect de méningite.

La maladie avait débuté trois à quatre jours auparavant, avec frissons, maux de tête, raideur de la nuque.

A son arrivée dans notre service, le malade présente : de la photophobie, céphalalgie, Kernig accentué, température 38° à 38°5.

Le 6 novembre, le liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire est clair.

Les examens répétés du liquide céphalo-rachidien, qui reste toujours clair pendant tout le temps de la maladie, fournissent :

Le 6 novembre :

Absence du bacille de Koch et des autres éléments microbiens ;

Réaction Bordet-Wassermann négative ;

Réaction Nonne-Appelt négative ;

Lymphocytose : 100 par millimètre cube ;
Albumine : 1 ‰.
Chlorures : 8,8 ‰.

Le 19 novembre :
Réaction Bordet-Wassermann négative ;
Absence des éléments microbiens ;
Réaction Nonne-Appelt *positive* ;
Lymphocytose : 26 par millimètre cube.

Le 29 novembre :
Réaction Bordet-Wassermann *intensément positive* ;
Réaction Nonne-Appelt négative ;
Réaction Pandy négative ;
Lymphocytose : 4-5 par millimètre cube.
Séro-réaction Bordet-Wassermann négative.
Le malade est gardé en observation sans aucun traitement, malgré sa température redevenue normale et les symptômes méningitiques presque complètement atténués.

Le 15 décembre, l'examen du liquide céphalo-rachidien montre de nouveau :
Réaction Bordet-Wassermann *négative* ;
Réaction Nonne-Appelt négative ;
Réaction Pandy *négative*;
Lymphocytose : 7-8 par millimètre cube.

Le 23 décembre :
Réaction Bordet-Wassermann négative ;
Réaction Nonne-Appelt négative ;
Réaction Pandy négative ;
Lymphocytose : 1-2 par millimètre cube.

Le 12 janvier 1929, le malade quitte le service, ne présentant plus aucun symptôme morbide.
Réexaminé le 26 février, il présente un très bon état général, toutes les réactions du liquide céphalo-rachidien sont négatives et la lymphocytose est normale.

II. — Le soldat C. N..., entre dans le troisième service médical le 9 mars 1929, avec le diagnostic suivant : rhumatisme polyarticulaire aigu. Il a des douleurs articulaires, de la fièvre, épistaxis et des phénomènes pulmonaires. Le troisième jour après son

entrée dans le service apparaissent les symptômes d'une pneumonie lobaire gauche.

Pendant sa convalescence, après une période d'apyrexie de près de trois semaines, la fièvre recommence et le malade présente en même temps : photophobie, Kernig, Brudzinschi, légère raideur de la nuque, hyperesthésie cutanée, attitude en chien de fusil.

Le 11 avril, présentant tous ces symptômes, il est évacué dans notre service avec le diagnostic : méningite.

La ponction lombaire fournit un liquide clair qui donne, à l'examen, les résultats suivants :

Réaction Bordet-Wassermann négative ;
Réaction Nonne-Appelt négative ;
Réaction Pandy négative ;
Lymphocytose : 1-2 par millimètre cube.

L'état général ne présentant pas de modifications appréciables le 24 avril, on fait au malade une nouvelle ponction lombaire qui donne les résultats suivants :

Réaction Bordet-Wassermann *intensément positive* ;
Réaction Nonne-Appelt positive ;
Réaction Pandy positive ;
Lymphocytose : 24 par millimètre cube.

Le 26 avril, le malade est envoyé au service des maladies nerveuses avec le diagnostic : méningite syphilitique, et il y reste jusqu'au 15 juillet, où il quitte l'hôpital avec le diagnostic : démence précoce.

III. — Le soldat G. I..., entre le 12 avril 1929 dans le service génito-urinaire pour phimosis. Comme le malade avait aussi de la fièvre, il est envoyé le 14 avril au premier service médical, où l'on constate, en outre de la fièvre, les symptômes de méningite, ce qui détermine son envoi dans notre service après trois jours.

En effet, à son entrée dans notre service, le malade présente les symptômes classiques de la méningite. La ponction lombaire montre un liquide à peu près clair dont l'examen fournit les résultats suivants:

Réaction Bordet-Wassermann *intensément positive* ;
Réaction Nonne-Appelt positive ;
Réaction Pandy positive ;
Absence du bacille de Koch ;
Lymphocytose : 180 par millimètre cube.

Après cet examen, le malade est évacué dans le service des maladies nerveuses le 19 avril, où il meurt le 21 avril. L'autopsie révèle les lésions d'une méningite tuberculeuse.

IV. — Le caporal M. M... entre dans le service médical le 26 mai 1929, présentant, en outre d'une forte fièvre, les symptômes très nets de méningite. La ponction lombaire montre un liquide clair, hypertensif (50 Cl).

Le 28 mai, il est évacué dans notre service « en observation pour méningite », présentant un état sous-fébrile et tous les symptômes méningitiques nettement manifestes.

La ponction lombaire donne un liquide clair, hypertensif qui, à l'examen, fournit les résultats suivants :

Réaction Bordet-Wassermann *intensément positive* ;
Réaction Nonne-Appelt positive ;
Réaction Pandy positive ;
Lymphocytose : 160 par millimètre cube ;
Absence de bacille de Koch ;
Séro-réaction Bordet-Wassermann *négative*.

Les symptômes méningitiques disparaissant sans l'intervention d'aucune médication, le malade est tenu en observation.

A divers intervalles, on lui fait l'examen du liquide céphalo-rachidien, qui montre :

Le 9 juin :
Réaction Bordet-Wassermann *négative* ;
Réaction Pandy négative ;
Lymphocytose : 26 par millimètre cube.

Le 22 juin :
Réaction Bordet-Wassermann négative ;
Réaction Nonne-Appelt négative ;
Réaction Pandy négative ;
Lymphocytose : 1-2 par millimètre cube.

Le malade, se sentant très bien, quitte l'hôpital le 25 juin. Il est réexaminé le 30 juillet et le 15 septembre, dates auxquelles l'examen du liquide céphalo-rachidien montre que toutes les réactions restent négatives.

V. — Le sergent G. M... entre dans le premier service médical le 29 mai 1929 avec céphalalgie, douleurs lombaires, température

38°5-39°, raideur de la nuque, Kernig positif, attitude en chien de fusil.

La ponction lombaire montre un liquide faiblement opalescent et hypertensif (50 Cl).

D'après ces symptômes, il est évacué dans notre service le 1er juin 1929, comme suspect de méningite bacillaire.

A la suite d'une nouvelle ponction lombaire, on constate que le liquide céphalo-rachidien est clair et hypertensif, donnant à l'examen les résultats suivants :

Réaction Bordet-Wassermann *intensément positive* ;
Réaction Nonne-Appelt positive;
Réaction Pandy positive ;
Lymphocytose : 96 par millimètre cube ;
Absence du bacille de Koch et autres éléments microbiens ;
Séro-réaction Bordet-Wassermann négative.

Après deux ou trois jours, le malade n'ayant plus de fièvre et les symptômes méningitiques diminuant beaucoup sans l'aide d'aucun traitement, il est laissé en observation.

Le 10 juin :
Réaction Bordet-Wassermann *négative* ;
Réaction Nonne-Appelt positive;
Réaction Pandy positive ;
Lymphocytose : 57 par millimètre cube.

Le 22 juin :
Réaction Bordet-Wassermann *négative* ;
Réaction Nonne-Appelt négative ;
Réaction Pandy négative ;
Lymphocytose : 2-3 par millimètre cube.

Le 25 juin, le malade quitte le service, ne présentant plus aucun symptôme morbide. En réexaminant le malade le 31 juillet et le 19 septembre, on constate que les réactions pratiquées sur le liquide céphalo-rachidien se maintiennent négatives, le malade étant du reste complètement rétabli.

*
**

Les données précédentes nous montrent que cinq malades sans antécédents syphilitiques et sans aucune lésion syphilitique pendant leur maladie ont présenté à un moment donné et sous

l'empire d'un état infectieux dont la nature nous échappe malgré toutes nos investigations, les symptômes d'une méningite aiguë, avec des réactions caractéristiques dans le liquide céphalo-rachidien qui nous auraient permis de diagnostiquer la méningite syphilitique, réactions passagères, puisque par la suite, sans aucune intervention ni traitement, ces réactions sont devenues négatives, infirmant le diagnostic posé.

En ce qui concerne le cas n° 3, pour lequel l'autopsie a révélé une méningite tuberculeuse, il ne faut faire aucune liaison entre le virus tuberculeux et la réaction Bordet-Wassermann intensément positive. En effet, depuis ce moment jusqu'à présent, pour tous les cas de méningite tuberculeuse (avec bacilles de Koch dans le liquide) qui sont passés dans notre service, nous avons pratiqué la réaction de fixation, qui n'a jamais été positive. Selon toute probabilité, la méningite tuberculeuse a été précédée. comme les quatre autres cas signalés, du même état infectieux de nature discutable, avec un court début fébrile capable de provoquer dans le liquide céphalo-rachidien les mêmes changements que la syphilis nerveuse, changements passagers au point que, dans nos cas, toutes les réactions intensément positives sont devenues négatives de six à quinze jours.

Nous avons tenu à attirer l'attention sur ces cas parce que, souvent, une réaction Bordet-Wassermann intensément positive accompagnée d'une forte lymphocytose est considérée comme suffisante pour affirmer l'existence d'une syphilis nerveuse. Au point de vue pratique, dans les cas où nous rencontrons ces réactions positives, avec un début fébrile chez un malade sans antécédents syphilitiques, avant d'administrer le traitement antisyphilitique, il serait préférable de répéter les réactions, afin que seulement quand nous nous trouvons avoir deux ou trois examens concordants nous ayons le droit d'instituer le traitement spécifique.

Le Gérant : J. Caroujat. NIORT. — IMP. TH. MARTIN.